FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1937 № 19

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

LAUGIER Paul Marie Lucien
né en Avignon, le 3 octobre 1910
ancien aide d'anatomie
ancien moniteur de médecine opératoire
interne des hôpitaux de Strasbourg

Contribution à l'étude de l'érythrodermie vésiculo-oedémateuse arsenicale

Président: M. PAUTRIER, Professeur

STRASBOURG
Imprimerie Ch. & J. Goeller, 6c, Place d'Austerlitz
1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1937 № 19

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

LAUGIER Paul Marie Lucien
né en Avignon, le 3 octobre 1910
ancien aide d'anatomie
ancien moniteur de médecine opératoire
interne des hôpitaux de Strasbourg

Contribution à l'étude de l'érythrodermie vésiculo-oedémateuse arsenicale

Président: M. PAUTRIER, Professeur

STRASBOURG
Imprimerie Ch. & J. Goeller, 6c, Place d'Austerlitz
1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. FORSTER ✻ ✪ I.
Assesseur	WEILL ✻ ✪ I.

Professeurs

Embryologie	MM. ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique	VLÈS ✻ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX O ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique . . .	MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie . . .	N
Médecine légale	CHAVIGNY C. ✻ ✪ I.
Clinique médicale	MERKLEN ✻ ✪ I. AMBARD ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale	LERICHE O. ✻ ✪ I. STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique . .	WEILL ✻ ✪ I.
Clinique dermatologique . .	PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique . . .	PFERSDORFF ✻ ✪ I
Clinique neurologique	BARRÉ ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	CANUYT ✻ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	N

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.
MM. GERY ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés

MM. BENOIT ✪ A.
FONTAINE ✪ A.
GELMA ✪ I.
GUNSETT ✻ ✪ I.
HANNS ✻ ✪ I.
HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER ✪ A.
KELLER ✪ I.
KREIS ✪ A.
MM. LARROUSSE ✪ A.
LE GUYON
REISS
SIMONIN ✻ ✪ A.
THIVOLLE
VAUCHER ✻ ✪ I.
WAITZ
WEISS A. ✪ A.
WOLF ✪ A.

Agrégé libre: M. SIMON ✻ ✪ A.

Directeur de la Clinique dentaire: M. ROMEY O. ✻ ✪ A.

Chargés d'un cours complémentaire:

MM M. MEYER ✪ A. ROEDERER ✪ A.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen . . . . . MM. FORSTER ✻ ✪ I.
Assesseur . . . . . WEILL ✻ ✪ I.

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie		FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie		BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie		SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique		VLÈS ✻ ✪ I.
Chimie biologique		NICLOUX O ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie		N
Médecine légale		CHAVIGNY C. ✻ ✪ I.
Clinique médicale		MERKLEN ✻ ✪ I. AMBARD ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale		LERICHE O. ✻ ✪ I. STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique		WEILL ✻ ✪ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✻ ✪ I
Clinique neurologique		BARRÉ ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements		REEB ✪ I.
Clinique infantile		ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ✻ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		N

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.
MM. GERY ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés

MM. BENOIT ✪ A.
FONTAINE ✪ A.
GELMA ✪ I.
GUNSETT ✻ ✪ I.
HANNS ✻ ✪ I.
HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER ✪ A.
KELLER ✪ I.
KREIS ✪ A.
MM. LARROUSSE ✪ A.
LE GUYON
REISS
SIMONIN ✻ ✪ A.
THIVOLLE
VAUCHER ✻ ✪ I.
WAITZ
WEISS A. ✪ A.
WOLF ✪ A.

Agrégé libre: M. SIMON ✻ ✪ A.

Directeur de la Clinique dentaire: M. ROMEY O. ✻ ✪ A.

Chargés d'un cours complémentaire:

MM M. MEYER ✪ A. ROEDERER ✪ A.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

Digitized by thè Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548005_0037

A MA FIANCEE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA GRAND'MERE

A MES FRERES

A MON PARRAIN

A MES ONCLES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE,

Monsieur le professeur L. M. PAUTRIER,

Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.

Pour le remercier d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse, dont il nous a inspiré le sujet.
En témoignage de la profonde affection que nous portons à celui qui nous guida pendant tout notre internat, nous reçut dans son service avec la plus grande bienveillance, et nous initia à la dermatologie.
Son enseignement et son exemple nous guidèrent pendant les années que nous avons passées auprès de lui, et nous seront précieux pour l'avenir.

A MON MAITRE,

Monsieur le professeur A. FORSTER,
Doyen de la Faculté de Médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur.

La grande amabilité avec laquelle il nous accueillit dans son laboratoire, et sa constante sollicitude au cours de nos études laisseront en nous un souvenir ineffaçable.

A Monsieur le professeur P. BELLOCQ,

en tégoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le professèur agrégé A. G. WEISS,

A Monsieur le docteur G. SCHWARTZ,
Médecin-chef des hôpitaux de Colmar,

dans le service duquel nous passâmes une année; qu'il soit assuré de toute notre reconnaissance.

A Monsieur le docteur F. WORINGER,
Chef de laboratoire à la clinique des maladies cutanées.

pour le remercier de sa précieuse collaboration.

A Monsieur le docteur J. RŒDERER,

Chargé de cours à la Faculté de Médecine,
Chef de la policlinique des maladies cutanées,

qui dans ces années de collaboration journalière, nous a toujours témoigné son amitié, et ne nous pas ménagé ses précieux conseils. Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance.

AUX AMIS DE LA CLINIQUE.

INTRODUCTION.

L'introduction du 606 d'Ehrlich dans la thérapeutique anti-syphilitique, a donné naissance dès son apparition, à toute une série d'accidents: neuro-récidives, ictères, crises nitritoïdes, apoplexie séreuse, encéphalite hémorragique, éruptions érythémateuses de types divers, parmi lesquels l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse semble être actuellement le plus fréquent et le plus grave.

En effet, si nous passons rapidement en revue ces divers accidents nous voyons tout d'abord, que les neuro-récidives attribuées au début à la toxicité du produit employé, se révélèrent par la suite comme une conséquence de l'insuffisance du traitement et disparurent lorsqu'on sut l'appliquer convenablement [Leredde (1), Bayet (2)].

Les ictères, qui furent également très fréquents, doivent être interprêtés différemment suivant les cas; quelquefois ils sont le fait d'une hépato-récidive [Milian (3)]; plus rarement, ce sont des ictères infectieux, latents, réveillés par le traitement arsenical, [Ravaut (4)] enfin, il arrive que ce soient de véritables ictères toxiques, guérissant très

rapidement par la suppression du médicament. Actuellement les cas d'ictères survenant à l'occasion d'un traitement anti-syphilitique semblent très rares. Est-ce dû au fait que le médicament est mieux employé, ou que sa préparation est mieux faite, ou simplement parce qu'ils sont vus et traités dans les cliniques médicales? Nous l'ignorons. Mais nous n'en observons que très rarement à la clinique dermatologique de Strasbourg.

Les crises nitritoïdes, observées avec une grande fréquence dès l'apparition du 606, puis du 914, et surtout dans les années qui suivirent la guerre, ne se voient presque plus à lêheure actuelle. Dans le service du Professeur Pautrier, nous n'en voyons pratiquement plus. Nous pouvons ici encore émettre l'hypothèse que ce fait est dû à une meilleure préparation chimique du produit utilisé.

Il n'en va pas de même des divers érythèmes novarsenicaux parmi lesquels se range l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse. Observée par de nombreux auteurs, elle a été individualisée pour la première fois par Brauer (5) qui la distingue de tous les érythèmes arsenicaux. C'est Milian (6) cependant qui, en 1919, publie la premiere observation de ce qu'il a appelé l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse et qu'il attribue à l'intoxication arsenicale. Il la distingue des érythèmes précoces, érythèmes du neuvième jour, auxquels il donne une origine infectieuse. Les érythèmes du neuvième jour sont éphémères, ne récidivent pas si l'on poursuit le traitement, alors que, nous le verrons, l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse est d'une durée assez longue, et interdit formellement la reprise du traitement à l'aide du même produit.

Depuis cette époque, les observations se sont multipliées et cette affection a fait l'objet de nombreuses études, parmi lesquelles nous citerons celles qui nous paraissent les plus importantes soit au point de vue de son allure clinique, soit au point de vue de sa pathogénie et de son traitement.

Il nous faut tout d'abord mentionner les thèses de Boutelier (7) et surtout de Garnier (8), qui étudiant les accidents cutanés du Novarsénobenzol, réservèrent une large place à l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse, et les revues générales de Goloay et Silvestre (9), et de Du Bois (10).

Parmi les travaux les plus importants ayant trait à la pathogénie de cette affection, nous citerons les publications de Schiff (11); Cuilleret (12); Flandin (13); Gate (14); Krietschwesky (15); Ravaud (16); et surtout Milian (17); Garnier (18); Sezary (19); Tzanck (20); et leurs élèves, les uns étant partisans de la théorie toxique (Milian, Garnier), les autres faisant de l'érythrodermie novarsénicale un accident de sensibilisation (Sezary, Tzanck).

D'autres auteurs nous ont montré l'atteinte de certaines glandes de l'organisme, particulièrement du foie, au cours de cette affection [Desaux (21), Leulier (22), Zorn (23), Lewin (24), Barthelemy (25)]. Enfin, parmi les travaux ayant trait à la thérapeutique, nous mentionnerons au premier plan ceux de Ravaut (64) qui nous a donné l'hyposulfite de soude, médicament spécifique de cette affection, et ceux de Pinard (26), de Huffschmidt (27).

Nous ne nous étendrons pas davantage sur l'énumération de ces divers travaux, car nous aurons l'occasion de les citer bien souvent au cours

de cette étude; mais nous n'omettrons pas les rapports détaillés présentés au congrès de Lyon de 1934 par MM. Dekayser (28), Margarot (28) et Milian (28), sur les accidents cutanés des traitements antisyphilitiques, ainsi que les nombreuses discussions qui les suivirent.

Mais alors que le côté clinique de la maladie n'offre à l'heure actuelle plus aucun sujet de discussion, il n'en va pas de même lorsqu'on en aborde le côté physio-pathologique et par là même, la pathogénie.

Deux opinions contraires s'affrontent; les uns pensent que l'érythrodermie est un phénomène d'intoxication arsenicale, au premier rang desquels Milian et son école; les autres plus nombreux, semble-t-il, voient dans cette affection la conséquence d'une intolérance au 914. Aussi lorsque notre maître le professeur Pautrier nous donna pour sujet de thèse, l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse novarsénicale, c'était principalement dans le but de nous faire étudier le côté physiopathologique de la maladie.

S'appuyant sur de nombreuses observations rapportées par divers auteurs, et sur les travaux faits à la clinique de Strasbourg dans ces dernières années, le professeur Pautrier soutient la thèse de l'intolérance novarsénicale, intolérance tissulaire épidermique, les phénomènes d'intoxication observés dans cette affection, étant secondaires, et pouvant être réduits au minimum lorsqu'une thérapeutique énergique est instaurée dès le début de la maladie.

Nous allons donc au cours de ce travail:

1° étudier l'allure clinique de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse,

2° rechercher si, à l'aide de méthodes histochimiques, on peut mettre en évidence des dépôts d'arsenic dans le revêtement cutané,

3° étudier les troubles des diverses glandes de l'organisme dont le fonctionnement est touché au cours de la maladie (foie, reins, glande cutanée),

mettre en évidence l'état de sensibilisation du sujet à l'aide des diverses épreuves habituelles; et à l'aide de ces faits essayer de savoir si l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse est le fait d'une intolérance ou d'une intoxication. Si comme nous le supposons, les faits observés viennent à l'appui de la théorie de l'intolérance, notre étude aura donc servi non seulement à confirmer l'hypothèse de notre Maître en ce qui concerne l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse, mais encore permettra peut-être, de comprendre la pathologie de certains eczémas dits de sensibilisation. En effet, nous serons à même de comparer si les phénomènes qui se passent dans l'érythrodermie, maladie survenant à la suite de l'injection d'un produit bien déterminé, sont de même nature que ceux observés chez les malades faisant un eczéma, à la suite de l'injection ou de la manipulation de certaines substances.

CHAPITRE PREMIER.

ETUDE CLINIQUE.

Nous étudierons l'érythrodermie novarsénicale sous sa forme vésiculo-œdémateuse, car elle paraît être actuellement la plus fréquemment observée, la forme sèche, purement desquamative, ne se voyant pratiquement plus à l'heure actuelle.

Cette affection peut se rencontrer à tout âge, chez la femme aussi bien que chez l'homme, mais il semble d'après nos observations personnelles, que la femme en est plus souvent frappée. Elle survient, et c'est là un fait capital, indifféremment à la fin d'une cure, ou au contraire au début de celle-ci, après la deuxième ou même la première injection. Ce début précoce est rare, il est vrai; la plupart du temps l'érythrodermie apparaît après la cinquième ou la sixième injection, et plus souvent encore lorsque le traitement est complètement terminé. Certains auteurs ont cité des cas où la maladie a débuté six semaines et même deux mois après la dernière injection. [Stuhner (29)].

Il ne semble pas également, que la dose du produit injecté ait une importance; certaines érythrodermies survenant après des doses minimes, une seule injection de 0 gr. 15 ou de 0 gr. 30 de 914, ou bien une dose plus forte, allant de 2 à 6 grammes, injectée en plusieurs fois, toutes les injections précédant l'éruption ayant été parfaitement tolérées.

Un symptôme essentiel, faisant rarement défaut, marque le début de l'affection: C'est le *Prurit*, véritable «signe d'alarme» [Garnier] de l'érythrodermie. D'intensité variable suivant les sujets, ce prurit est localisé, aux membres, à la face antérieure des avant-bras, et surtout aux plis du coude. Dans certains cas il sera remplacé par une sensation de chaleur, de tension des téguments, de gêne, que les malades n'arrivent pas à localiser.

Puente et Cordiviola (30) ont vu, chez certains sujets, l'érythrodermie débuter par des sensations paresthésiques (picotements, sensation de doigt mort).

Ce prurit est un symptôme précieux, qui devra tenir le médecin en éveil, l'engageant à examiner de très près les téguments de son malade, car le prurit est très rapidement suivi d'une *éruption érythémateuse* discrète, en petits îlots distribués sans ordre, sur les membres supérieurs, le tronc, la face. Il faut toutefois noter que cet érythème est localisé tout d'abord, dans un grand nombre de cas, aux plis de flexion et notamment aux plis du coude.

Ces îlots érythémateux ne tarderont pas à confluer, souvent à une allure impressionnante; un malade ayant vu apparaître un jour quelques

«taches rouges» vient montrer le lendemain, une éruption occupant la presque totalité des téguments.

Presqu'en même temps survient un *œdème* se montrant tout d'abord par un gonflement des paupières, des lèvres, de la face, puis des membres, œdème mou, facilement dépressible, augmentant très rapidement. Le tronc, à cette période, est généralement respecté. A ces trois signes capitaux, prurit, érythème, œdème, s'ajoute en général la fièvre. Deux ou trois jours après l'apparition de l'exanthème, la température monte assez brusquement aux environs de 38°5 ou 39°.

Nous avons même observé des érythrodermies, présentant comme unique symptôme de début, une élévation thermique, suivie quelques jours plus tard, par l'apparition des signes déjà étudiés.

En 4 à 5 jours, quelquefois moins, l'affection est à la période d'état, à moins qu'une thérapeutique active et précoce n'ait coupé court à son évolution. Nous entendons par là, l'évolution plus rapide vers la guérison, la diurèse se rétablissant à un taux normal, les œdèmes régressant très vite, en même temps que la rougeur et le suintement font place à de la desquamation. Nous avons pu observer ces faits dans un cas. Il s'agissait d'une malade ayant reçu 3 gr. 30 de Rhordarsan en quatre semaines, donc faisant bien une érythrodermie, et non un érythème du neuvième jour; d'ailleurs la rougeur et la vésiculation, le prurit, l'apparition des œdèmes, la diminution du volume urinaire, pouvaient laisser entrevoir la généralisation très proche de l'érythrodermie. Nous eûmes l'heureuse surprise de constater qu'il n'en fut rien, et tout

nous laisse supposer que c'était en rapport avec la thérapeutique très énergique (hyposulfite à hautes doses, transfusion) appliquée chez cette malade. Mais les malades viennent rarement consulter à cette période, et, étant donné la rapidité avec laquelle s'installent les signes prémonitoires, on ne les voit à la consultation ou à l'hôpital qu'au stade que nous allons décrire ci-dessous.

Les téguments ont une coloration rouge plus ou moins vif. L'épiderme est soulevé par une infinité de petites vésicules, par endroits confluentes, s'ouvrant très rapidement, en laissant s'écouler un liquide citrin, poisseux, d'odeur fade et repoussante, tachant les linges, les draps. Laissé à l'air libre, ce suintement se sèchera très rapidement en surface, et on assistera à la formation de croûtes jaunâtres, mélicériques, faisant songer aux croûtes de l'impétigo. Lorsque le malade est laissé sans soins, on est en présence d'une véritable impétiginisation secondaire. Par places, là où le décollement épidermique aura été particulièrement étendu, on verra le derme à nu, surface rouge, luisante, suintant abondamment.

En même temps, l'œdème de la période initiale va s'accroître rapidement. Il est parfois si intense au visage que le malade ne peut ouvrir les yeux; le faciès est déformé, rappelant absolument l'eczéma avec bouffissure de la face, consécutif aux applicatíons de paraphénylènediamine. Les membres ont un aspect boudiné, cylindrique. Chez la femme on peut noter, en outre, un œdème des grandes lèvres.

Il importe de faire remarquer, que l'érythrodermie ne débutera pas dans tous les cas de cette

manière. Souvent, en effet, le premier symptôme objectif apparu sera l'œdème, généralisé ou localisé, accompagné d'un érythème assez peu intense; ce n'est que quelques jours plus tard, que l'on verra survenir la vésiculation et le suintement.

Ce mélange d'eczématisation et d'œdème va s'accroître durant les premiers jours, souvent même en dépit du traitement instauré.

Il importe de donner une description exacte des lésions suivant les régions considérées.

La face, gonflée par un œdème considérable, est le siège d'un suintement abondant. L'épiderme, décollé par une série de minuscules vésicules, à peine visibles à l'œil nu, montre le derme rouge vif, luisant. Le suintement se dessèchant par places, pour donner naissance à des croûtes épaisses, mélicériques, provoquera ailleurs, et surtout dans la région des plis rétro-auriculaires, une irritation secondaire très intense. La région péribuccale est le siège de nombreuses fissures, très douloureuses, gênant le malade pour l'absorption des aliments. Enfin, on a signalé l'ectropion de la paupière inférieure.

Les membres supérieurs et inférieurs auront à peu près le même aspect. Toutefois l'on peut noter qu'en général, les lésions seront plus intenses aux membres supérieurs. Ceux-ci ont un aspect caractéristique: déformés par l'œdème, qui est surtout prononcé au niveau du coude, le membre prend l'aspect d'un énorme fuseau. Il est impossible de trouver les veines du pli du coude, ce qui est une gêne énorme pour la conduite du traitement. Le malade ne peut fléchir complètement l'avant-bras sur le bras. Au repos, il tiendra le

coude dans une flexion légère, car l'extension est trop douloureuse. L'œdème s'étend jusqu'aux doigts; le volume de ceux-ci est presque doublé.

La face palmaire des mains, a son épiderme corné soulevé en bloc par le suintement sous jacent; des fissures nombreuses et profondes, de petites crevasses suivent les plis naturels de flexion.

L'aspect est à peu près identique aux membres inférieurs; l'œdème est quasi uniforme de la racine des cuisses à la naissance des orteils. Les genoux sont tenus en flexion légère. Aux jambes, l'épiderme est complètement décollé. Ici encore, on est en présence d'une surface rouge, suintante, tendue par l'œdème sous jacent, et de ce fait très douloureuse. Assez fréquemment, on remarque l'apparition aux jambes de taches purpuriques. L'aspect des régions plantaires est identique, mais encore plus accusé que celui décrit pour les régions palmaires. Mais en outre, le malade tenant ses genoux en flexion légère, tout le poids des membres inférieurs reposera sur les talons, ce qui va provoquer à ce niveau une macération plus importante de la couche cornée, sa desquamation plus précoce, les talons reposant alors sur le derme à vif.

Les muqueuses sont touchées également: la langue est rouge vif, fendillée; dans certains cas graves, on note même l'apparition de muguet.

Les organes génitaux ne sont pas indemnes: chez la femme on note très fréquemment un œdème, parfois considérable, des grandes lèvres; chez l'homme, un œdème important du fourreau de la verge, du prépuce et du scrotum, ce dernier présentant, en outre, la rougeur, la vésiculation, et le suintement, caractéristiques de l'affection.

Mais en plus de ces manifestations cutanées, existent d'une façon presque constante, des phénomènes généraux, qui dans certains cas mêmes, dominent la scène.

La température dont nous avons déjà parlé rapidement, est parfois très élevée, se maintenant pendant plusieurs jours entre 38°5 et 40°, température oscillante, avec exacerbation vespérale. Plus rarement on observera un type «en plateau», la température ne variant chaque jour que de quelques dixièmes de degrés. Suivant la courbe thermique, le pouls sera rapide, mais en général, régulier, bien frappé; dans quelques cas, la température, qui était presque normale durant les premiers jours, monte brusquement à 39°, 40°, et s'y maintient un temps plus ou moins long.

La tension artérielle est normale dans la majorité des cas observés.

On note également des troubles digestifs, gastro-intestinaux; les diarrhées sont fréquentes; il y a des vomissements. Le foie est très fréquemment touché, augmenté de volume, sensible à la palpation. Dans un cas, on a même signalé un ictère grave. [Pautrier (31)].

L'examen des urines, qui sont très peu abondantes, n'excédant pas 500 à 600 cc. par jour, parfois beaucoup moins, révèle la présence d'albumine, d'urobilinogène, et d'urobiline. Le coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard est constamment élevé, aux environs de 10, 20, et même davantage, au lieu de 6 à 8, comme normalement. [Zorn (23)].

Nous pouvons noter dès maintenant, l'importance pronostique du débit urinaire. Pratiquement,

un malade atteint d'érythrodermie généralisée, dont le débit urinaire est au-dessous de 1.000 cc. par jour, doit être considéré comme un malade grave, l'évolution étant en grande partie, en rapport, nous le verrons, avec le fonctionnement de ses reins.

Nous avons constaté dans quelques cas, une glycosurie, correspondant à une hyperglycémie appréciable.

Le culot de centrifugation des urines peut montrer parfois des cylindres hyalins ou granuleux.

Des adénopathies généralisées ne sont pas rares, ce qui est naturel chez des sujets porteurs d'une éruption érythémateuse et prurigineuse généralisée.

L'examen du sang montre une leucocytose importante, de 15.000 à 20.000 globules blancs, avec modification importante de la formule, les polynucléaires éosinophiles étant très augmentés, entre 20 et 30%, d'après nos constatations personnelles, et, pouvant aller jusqu'à 60% suivant les auteurs [Kerl (32), Marceron (33)]. L'éosinophilie persiste pendant toute l'évolution de l'affection. Elle disparaît progressivement à la période de déclin. Pour certains auteurs [Nathan (34)] une brusque chute de l'éosinophilie est un signe défavorable qui doit faire penser à une complication.

Les phénomènes subjectifs consistent surtout en une sensation de prurit intense; le malade se gratte furieusement; le prurit est généralisé, mais avec prédominance aux plis du coude et aux jambes.

En même temps les malades sont très frileux, comme dans toutes les érythrodermies; malgré leurs pansements et leurs couvertures, ils n'arrivent pas à se réchauffer.

Tous ces symptômes, cutanés et généraux, vont persister pendant un temps plus ou moins long, suivant la gravité du cas et aussi suivant la précocité du traitement appliqué. L'augmentation du volume des urines et la chute de température seront, la plupart du temps, les premiers indices de la guérison prochaine.

Les urines qui jusqu'alors n'excédaient pas 600 cc. par jour vont passer à 1.000, puis 1.800, 2.000 et même davantage. En même temps l'albumine disparaît; les œdèmes régressent très rapidement.

La température tombe très rapidement à la normale et s'y maintient.

Au fur et à mesure que les œdèmes disparaissent, le suintement, la vésiculation, la rougeur qui formaient jusqu'alors les lésions cutanées primordiales, vont s'estomper peu à peu, les téguments pâlissent, se dessèchent et commencent à desquamer, sur le tronc et les membres, en fines lamelles, furfuracées, aux mains et aux pieds en gros placards. Au-dessous, le derme apparaît à nu, et c'est à ce moment qu'il importe de redoubler d'attention, pour éviter les infections secondaires.

Car si l'on peut considérer que, à ce stade, l'érythrodermie est en bonne voie de guérison, celle-ci se produisant en une à trois semaines, c'est aussi à ce moment que vont se produire les complications, dont certaines sont fatales et amènent la mort à brève échéance.

La complication la plus redoutable est une complication infectieuse, se manifestant soit par une multitude de petits abcès, très douloureux, localisés dans les plis, creux axillaire surtout, ou aux points de pression, aux régions fessières en particulier.

Ces abcès contiennent un pus verdâtre ou chocolat, mal lié, inodore. Ils sont profondément situés dans le derme, certains, très rapprochés, communiquent entre eux par la profondeur, soit par des phlegmons, phlegmons du bras en particulier. Très fréquemment, à la suite de ces abcès ou de ces phlegmons, survient une septicémie.

Dans tous les cas, la température s'élève à nouveau, des sueurs profuses apparaissent, les urines diminuent, et le malade meurt dans le coma.

Dans d'autres cas, l'érythrodermie, au lieu d'évoluer normalement vers la desquamation, augmentera; les œdèmes persistent; les téguments prennent une teinte purpurique; la fièvre augmente; de gros décollements bulleux se font, laissant couler un liquide louche, presque purulent, au-dessous desquels apparaissent de vastes placards ulcéreux, recouverts d'un épais enduit jaune verdâtre. L'issue fatale survient rapidement en quatre à cinq jours.

Mais à côté des abcès vrais, ou des lésions d'infection secondaire, on voit souvent des lésions de nécrose dermique et hypodermique, absolument indépendantes du décubitus, distribuées sans ordre sur le tronc, les membres, le pubis, et les organes génitaux (scrotum et surtout grandes lèvres chez la femme). Elles sont de taille variable, la majorité d'entre elles ayant les dimensions d'une lentille ou

d'un pois vert, parfois moins grandes; elles sont taillées à l'emporte-pièce, avec des bords de coloration rouge vif, surplombant un fond sanieux, jaunâtre, d'allure torpide. On a l'impression d'avoir à faire à un bourbillon d'allure spéciale, aplati, constituant à lui seul toute la lésion, et ne s'éliminant pas; si l'on essaie de le dissocier à la pince, on n'y arrive que très difficilement. A partir de cette lésion nécrotique, peuvent se former parfois des placards assez vastes, vaguement circinés, formés soit par la réunion de plusieurs petites ulcérations, ou plus souvent par l'extension d'une lésion nécrotique, sous minant les tissus voisins, jusqu'à la formation d'une ulcération, ayant les dimensions d'une pièce de cinquante centimes ou de un franc. Ces ulcérations ne sont pas douloureuses, et répétons-le, sont absolument indépendantes du décubitus. On a l'impression d'une peau qui ne réagit plus, qui ne se défend plus contre les germes pathogènes banaux qui pullulent à la surface de l'épiderme; il y a, suivant l'expression de notre maître, une véritable «asystolie» de la peau.

Dans beaucoup de cas, on aura, en outre, des complications pulmonaires et cardiaques.

Le pronostic de cette affection est parfois bon, mais il doit cependant être assez fréquemment réservé. Il est basé essentiellement sur la température et sur l'élimination urinaire. Lorsque la température revient rapidement à la normale, et que le taux des urines dépasse 1.200 cc. par jour, on peut presque sûrement guérir le malade. Mais lorsque la fièvre reste élevée, l'élimination urinaire minime, le pronostic doit être réservé, et doit l'être plus encore, si une complication infectieuse sur-

vient, car alors la septicémie est à redouter, et avec elle l'issue fatale.

Nous n'avons étudié jusqu'ici que l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse, la plus fréquemment observée, et aussi, semble-t-il, la plus grave.

Dans certains cas, les lésions cutanées sont constituées uniquement par de grands placards érythémateux, confluents ou non, très infiltrés; il peut y avoir un œdème considérable, mais la vésiculation et partant, le suintement font défaut. Garnier (35) a appelé cette forme érythémato-œdémateuse. Ce sont des cas généralement moins graves, évoluant beaucoup plus facilement vers la guérison; la température y est moins élevée, les phénomènes sont moins intenses; le prurit par contre est très violent.

L'évolution se fera vers la desquamation, abondante, lamelleuse. Dans ce cas également, il y a atteinte des phanères le plus souvent. En somme il semble s'agir d'une forme atténuée de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse.

On cite également des érythrodermies «segmentaires» [Garnier (35)], localisées à une ou plusieurs parties du corps, les membres le plus souvent, le tronc et la face étant respectés. Il semble s'agir là, en général, de malades venus consulter dès l'apparition des premiers symptômes, et soumis aussitôt à une thérapeutique énergique.

Enfin il nous reste à étudier une forme plus importante quoique beaucoup plus rare, mais aussi toute différente quant à la nature des lésions: l'érythrodermie desquamative sèche. Dans cette variété, le début est marqué, comme dans la forme vésiculo-œdémateuse, par du prurit, et l'apparition

de petits îlots érythémateux qui vont confluer. Mais il n'y a pas ou très peu d'œdème sous jacent, l'élimination urinaire reste normale. En quelques jours, l'érythrodermie est généralisée; et dès lors, la desquamation va se faire en lamelles de dimensions variables se renouvelant sans cesse; sa durée va de trois à six semaines; à la période de déclin, la desquamation est moins intense, l'épiderme reprend peu à peu sa coloration normale. Les cheveux tombent abondamment; les ongles sont atteints de la même façon que dans la variété vésiculo-œdémateuse. La fièvre est généralement peu élevée, ne dépassant pas 38°5.

Pour terminer ce tableau clinique, il nous reste à mentionner les formes rares, soit par leur mode de début, soit par l'évolution qu'elles prennent:

On a cité [Pautrier (36), Hudelo (37)] des variétés ayant débuté par une éruption de papules ressemblant à du lichen plan. Certains auteurs ont vu des érythrodermies débutant par des médaillons érythémateux, faisant penser à un pityriasis rosé de Gibert.

Enfin on a vu des érythrodermies hémorragiques, avec purpura, hémorragies buccales et intestinales, cas très graves, et fort rares, heureusement.

Dans tous les cas, une fois guérie, l'érythrodermie va laisser un certain nombre de *séquelles* persistant durant un temps plus ou moins long. Nous avons déjà parlé de la chute des cheveux; ceux-ci vont mettre un certain temps à repousser; l'alopécie n'est jamais définitive, mais il peut subsister par places de petites plaques cicatricielles mini-

mes, où les follicules pileux ont été détruits complètement.

La striation transversale des ongles par un sillon plus ou moins profond, sera visible de nombreuses semaines après la fin de la maladie; elle se trouve sur tous les ongles à la même hauteur, et elle va s'éliminer peu à peu avec l'ongle lui-même.

Autre séquelle assez fréquente est la kératodermie palmaire et plantaire; elle fait suite à la desquamation en gros placards, qui a lieu dans ces régions, et persistera de nombreuses semaines.

Enfin, beaucoup plus fréquemment, apparaît au décours de l'affection une pigmentation brunâtre, généralisée à la totalité des téguments, véritable mélanodermie arsenicale, qui persistera de nombreux mois, parfois durant même des années. [Millian (38)].

IIe CHAPITRE.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

I. *Histologie pathologique.*

Examen d'un fragment prélevé au bras d'un malade atteint d'érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenicale.

Comme on pouvait s'y attendre à priori, l'examen histologique montre des lésions très voisines de celles de l'eczéma, s'en différenciant toutefois par un certain nombre de points.

Le derme présente des lésions inflammatoires sensiblement plus prononcées que dans la plupart des eczémas, et elles occupent, ce qui est un peu anormal, non seulement le corps papillaire et le derme superficiel, mais encore elles descendent nettement jusque dans le derme moyen; elles consistent essentiellement en lésions de congestion, avec de nombreuses dilatations vasculaires, et en un infiltrat dont l'intensité dépasse sensiblement

celui que l'on peut trouver dans l'eczéma se produisant dans les conditions ordinaires. On trouve de nombreux capillaires dilatés et gorgés de globules rouges; à leur pourtour, on constate l'existence d'un infiltrat assez abondant constitué essentiellement par du lymphocyte, du fibrocyte, et vraisemblablement aussi de l'histiocyte; par places également, on retrouve quelques polynucléaires.

Le collagène, dans les mêmes régions, paraît légèrement imbibé et œdémateux, et sur certains points disparaît et n'est plus représenté que par un mince réticulum.

A mesure que l'on remonte vers les régions supérieures du derme, vers le corps papillaire, l'infiltrat devient plus discret et plus clairsemé, et l'on peut suivre un grand nombre de petits capillaires, dilatés et gorgés de globules rouges, montant jusqu'au contact de la basale. Le collagène du corps papillaire est, par places, nettement imbibé de sérosité et légèrement dissocié par cette dernière. Les cellules de l'infiltrat ne forment plus de nodules plus ou moins cohérents, mais sont distribuées sans ordre dans ce collagène imbibé.

Les lésions épidermiques sont nombreuses et variées, mais le premier point frappant, est la pauvreté relative, tout au moins sur la biopsie que nous avons pu étudier, de véritables vésicules eczématiques. Certes, celles-ci peuvent se rencontrer, mais moins nombreuses et moins volumineuses que dans un eczéma de type habituel; par contre, les lésions de spongiose diffuse revêtent une intensité remarquable. L'épiderme est en effet abordé presque partout par le plasma, issu des très nombreux vaisseaux dilatés dont nous venons de retrouver

l'existence jusqu'au contact même de la basale.

La limite dermo-épidermique ne dessine pas non plus une ligne strictement régulière, mais sur de nombreux points, elle est déchiquetée et effilochée.

La basale, abordée presque partout par les suffusions séreuses, montre des lésions évidentes et quasi généralisées; au lieu de former un rebord palissadique net, on a souvent peine à distinguer l'endroit où elle finit et où commence le collagène; des petits lacs de suffusion séreuse dissocient en effet la plupart de ces cellules de la basale, les écartent les unes des autres, et les séparent par de véritables petites cavités de forme très irrégulière. On retrouve, par places, de petits capillaires remplis de globules rouges, directement au contact de ces cellules basales dissociées et effilochées.

Le corps muqueux présente des altérations en rapport avec celles que nous venons de décrire au niveau de la basale, mais encore amplifiées. Manifestement, il existe de la sérosité qui engorge littéralement tous les espaces intercellulaires; ces derniers sont considérablement augmentés de volume, les corps cellulaires paraissent comprimés et ratatinés, et sont séparés par un véritable réseau canaliculaire, dans lequel circule la sérosité, et qui est encore souvent traversé par des filaments d'union étirés et distendus.

Il y a donc des lésions de spongiose portées au maximum, et telles qu'on ne les rencontre presque jamais à ce degré dans un eczéma habituel.

Les cellules malpighiennes ainsi tiraillées, comprimées, dissociées, montrent évidemment des signes manifestes de souffrance. Leur noyau s'étale,

prend des contours déchiquetés bizarres et présente par places des signes de dégénérescence évidente. Parfois il paraît flotter dans une véritable cavité périnucléaire qui le sépare largement du protoplasme effiloché.

On peut même assister à des phénomènes encore plus complexes allant vers la diskératose, par exemple presque en surface de l'épiderme, on peut constater des cellules malpighiennes monstrueuses et triplées de volume, représentées par une sorte de cavité kystique, dans laquelle flotte un énorme noyau arrondi, dyskératosique, se colorant violemment en rose vif par l'éosine.

Enfin par places, les suffusions séreuses qui circulent ainsi largement dans les espaces intercellulaires, arrivent à les dissocier ainsi davantage, et arrivent à former de véritables petites cavités arrondies, représentant le début de vésiculettes. En d'autres points encore, on note l'existence de vésicules vraies, mais rares et toujours de petites dimensions.

Les cellules ainsi altérées et hydropiques que nous venons de décrire s'aplatissent en montant vers la surface de l'épiderme pour former une couche cornée réduite au minimum, qui sur certains points paraît même manquer, en d'autres est franchement kératosique, et où enfin on retrouve par places un certain nombre de cellules se chargeant de granulations de kératohyaline. Sur certains points isolés, on observe un petit bloc parakératosique, formé à la fois par de petits blocs séreux colorés en masse par l'éosine, et par quelques minces lamelles cornées parakératosiques, avec noyau en bâtonnet. Ce bloc minuscule, véri-

table petite ébauche de croûtelle, est en train de s'éliminer, et en-dessous de lui apparaissent quelques cellules malpighiennes, avec grains de kératohyaline. Ajoutons enfin que cet épiderme est encore traversé par de nombreux leucocytes en migration. On peut retrouver un assez grand nombre de ces derniers englobés dans les petits blocs parakératosiques que nous venons de décrire.

Enfin, signalons également la présence dans le derme superficiel, d'un certain nombre de chromatophores chargés de grains de pigmentation brunâtre.

Au total, et pour nous résumer, on peut dire, comme nous le faisions remarquer en débutant, que l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse se traduit histologiquement par des phénomènes du même ordre que ceux de l'eczéma, mais groupés de façon un peu différente. Tout d'abord les phénomènes de congestion et d'infiltration dermiques sont notablement plus importants, et ceci nous explique les caractères mêmes de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse, dans laquelle l'œdème est toujours beaucoup plus important que dans un eczéma vulgaire. D'autre part, au point de vue épidermique, tout au moins dans les coupes que nous avons pu voir, la vésiculation vraie est plus pauvre et plus rare que dans l'eczéma habituel, alors qu'au contraire la spongiose épidermique est beaucoup plus intense et beaucoup plus généralisée. Les suffusions séreuses ne paraissent plus se produire par points isolés comme dans l'eczéma, mais atteindre la totalité de l'épiderme, qui devient ainsi comme un véritable tissu imbibé et disloqué dans toute son étendue.

II. *Histochimie.*

Certains auteurs [Osborne (61), Oppenheimer et Fautl (12), Brunauer (63)] ont pensé que, dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse novarsénicale, il y a rétention de l'arsenic dans la peau, et à l'aide de méthodes histochimiques, ont pu déceler dans certains cas la présence de ce corps dans le revêtement cutané.

Osborne, le premier, en 1925 rechercha l'arsenic chez des sujets atteints de pigmentations et de kératodermies arsenicales, à l'aide d'une méthode que nous décrirons plus loin, puis l'appliqua à la recherche de l'arsenic dans l'érythrodermie. Il fait remarquer que les malades chez lesquels furent faits les prélèvements, avaient reçu des injections d'arsenic pentavalent, et non d'arsenic trivalent.

A l'examen des coupes histologiques, il nota que la plus grande partie de l'arsenic métal se trouve localisée profondément dans le derme, autour des artérioles et des capillaires, dans les parois et la lumière des glandes sébacées et sudoripares et de leurs canaux excréteurs, dans les follicules pileux et les poils. Pour lui, la quantité d'arsenic retrouvé est proportionelle à la gravité de l'érythrodermie. Ces dépôts d'arsenic disparaissent en général par l'administration d'hyposulfite de soude; dans quelques cas d'érythrodermie grave, toutefois,

Osborne n'a pas trouvé de diminution appréciable de la quantité d'arsenic, après une série d'injections d'hyposulfite. En outre, il a pu retrouver dans des coupes de peau normale d'individus syphilitiques soumis à un traitement arsenical, des dépôts d'arsenic métal, en très petite quantité. Ces faits nous ont paru intéressants, car s'il y a dans l'érythrodermie accumulation d'arsenic dans la peau, on peut admettre l'hypothèse qui fait de l'érythrodermie une intoxication arsenicale; et d'autre part, si les injections d'hyposulfite permettent l'élimination de cet arsenic, nous trouverions dans ce fait l'explication de l'efficacité remarquable de l'hyposulfite dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse.

Oppenheimer et Fautl, Brunauer, ont, avec des méthodes fort peu différentes, trouvé, eux aussi, des dépôts d'arsenic métal chez des sujets atteints d'érythrodermie.

Nous avons donc essayé de mettre en évidence l'arsenic métal dans les tissus dermiques et épidermiques de malades atteints d'érythrodermie vésiculo-œdémateuse, consécutives à des injections de 914, donc d'un composé arsenical trivalent; et de malades syphilitiques en cours de traitement. Nous avons, pour ce faire, suivi deux méthodes, celle que préconise Osborne, et celle d'un autre auteur, Castel (62); ce dernier examina la peau et les viscères de cobayes sacrifiés après un certain nombre d'injections très rapprochées d'arséniate de soude, ainsi que les ongles et les cheveux d'un homme ayant succombé à une intoxication arsenicale (ingestion d'un arsénite alcalin). Il trouva de l'arsenic dans presque tous les viscères, la peau,

les poils, les ongles. Bien que Castel n'ait pas recherché l'arsenic dans la peau de sujets érythrodermiques, nous avons utilisé sa méthode, très simple, et nous exposerons également quelle en est la technique.

I. METHODE D'OSBORNE.

Un fragment de peau, prélevé en une région velue du corps (avant-bras), est fixé dans une solution de formol à 10% pendant 48 heures, puis lavé pendant 6 heures à l'eau courante; ce fragment est ensuite découpé en petits morceaux de moins de 2 mm. d'épaisseur. On le place dans un flacon, presqu'entièrement rempli avec une solution fraîche et neutre d'hydrogène sulfuré; le flacon est bouché à l'émeri, paraffiné et ficelé, puis mis à l'étuve à 70° pendant quatre jours; on change chaque jour la solution d'hydrogène sulfuré. Ces fragments sont ensuite lavés à l'eau courante pendant 12 heures, puis déshydratés par passage à l'alcool à 50, 70, 80, 95° et absolu, chaque alcool contenant 10% d'éther. On fait l'inclusion à la celloïdine, et des coupes de moins de 5 mu. Puis la coupe est placée pendant 20 minutes dans l'alcool chlorhydrique à 10%, lavé pendant 20 minutes à l'alcool à 70°, et colorée à l'hematoxiline éosine. A l'examen microscopique, on trouve dans les tissus des cristaux de trisulfure d'arsenic ayant une teinte jaune verdâtre, de dimensions variables.

II. METHODE DE CASTEL.

Le fragment de peau biopsiée, coupé en petits morceaux, est placé dans la solution suivante:

formol à 10% ..... 100 cc.
sulfate de cuivre ..... 2 gr. 5

pendant 5 jours. On lave ensuite pendant 24 heures à l'eau courante, et on fait l'inclusion à la paraffine. On examine ensuite les coupes sans coloration, après les avoir débarrassées de la paraffine. L'arsenic se voit sous la forme de grains verts.

Nous avons effectué la recherche de l'arsenic, à l'aide de ces deux méthodes, chez un malade syphilitique sans érythrodermie ayant reçu, au cours d'une cure, une dose de 7 gr. 50 de Rhodarsan, et chez deux malades présentant une érythrodermie généralisée novarsénicale, aucun des deux n'ayant auparavant reçu d'hyposulfite de soude, sous quelque forme que ce soit. Chez aucun de ces sujets, nous n'avons pu mettre en évidence des dépôts d'arsenic métal, soit dans l'épiderme, soit dans le derme.

III[e] CHAPITRE.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE.

Avant-propos.

L'érythrodermie novarsénicale, bien qu'elle se manifeste essentiellement par les troubles du revêtement cutané qui lui ont donné son nom, doit cependant être considérée comme une maladie générale, touchant presque tous les organes.

Parmi ceux-ci, le foie et le rein vont être particulièrement atteints, et ce sont eux, précisément, qui jouent le rôle principal dans la désintoxication de l'organisme.

En outre, il est permis de considérer l'ensemble du revêtement cutané, non seulement comme organe de revêtement ou de protection, jouant uniquement contre les agents extérieurs, mais aussi comme un organe ayant son rôle dans la défense de l'organisme. Les échanges qui se font au niveau de la peau, son rôle dans la régulation thermique,

dans l'excrétion des émonctoires, ne laisseront pas d'être perturbés, parfois même supprimés complètement.

Nous nous proposons donc d'étudier dans ce chapitre le rôle joué principalement par la suppression des fonctions antitoxiques du rein et du foie, et aussi de ce que nous appellerons la glande cutanée.

I. FOIE.

Parmi les multiples fonctions de la glande hépatique, quatre d'entre elles vont principalement être atteintes, à des degrés divers; parmi celles-ci, il en est de bien étudiées, et dont le mécanisme nous est familier, comme les fonctions chromogène, uréogénique et glycogénique. Mais l'une d'elles, la fonction antitoxique, la plus importante dans cette étude, est mal connue, nous ignorons complètement quel est son substratum chimio-physiologique.

Pour étudier les troubles de la fonction uréogénique du foie dans les érythrodermies novarsénicales, nous nous appuierons sur les recherches faites par Zorn (23) qui a noté les modifications du coefficient de Maillard, appelé encore coefficient d'imperfection uréogénique du foie, dans l'évolution de cette maladie. Cette méthode est l'une des plus simples et des plus fidèles. Le coefficient de Maillard est représenté par l'expression: Azote uréifiable/azote uréifiable + azote uréifié.

A l'état normal, ce rapport varie entre 6 et 7.

Or dans les six cas d'érythrodermie novarsénicale examinés par Zorn, ce coefficient fut trouvé considérablement augmenté, oscillant entre 10 et 20, dépassant même ce chiffre dans un cas. Il peut donner une représentation assez exacte de la maladie: très élevé durant toute la période d'état, il revient ensuite peu à peu à la normale, et se maintient ainsi aux approches de la guérison. Au contraire, dans les cas très graves, la chute de ce coef-

ficient est retardée, ou bien si elle se produit, ce n'est que passagèrement, et l'on assiste alors à une série d'oscillations entre des chiffres quasi normaux et des chiffres plus ou moins élevés.

On pourra nous objecter que ce coefficient n'est pas tout, et que par exemple, on n'a jamais trouvé dans les érythrodermies novarsénicales un taux d'urée sanguine élevé; ou bien que celle-ci n'était augmentée que passagèrement et dans de faibles proportions. Mais il est permis de penser que, chez les malades atteints de cette affection, où il existe un suintement abondant de tout le revêtement cutané, une quantité importante d'urée est éliminée à cette faveur, et ainsi le taux d'urée sanguine reste normal ou très près de la normale.

Un auteur russe, Lewin (21), a attiré l'attention sur l'atteinte latente du foie, au cours des traitements novarsénobenzoliques même en dehors de toute érythrodermie. Sur 150 cas examinés par lui, il a trouvé dans 40 cas une cholalurie très augmentée, dans 25 cas une hyperurobilinurie, et dans 15 cas une rétention de sels biliaires sans urobilinurie. Or les sujets qui ont servi aux expériences de Lewin étaient des sujets normaux, sans érythrodermie, soumis exclusivement à une cure novarsénicale. Si une seule injection d'arsenic peut provoquer de telles réactions de la cellule hépatique, à plus forte raison devons-nous retrouver ces mêmes réactions chez des sujets en pleine poussée érythrodermique. Et en effet, nous avons pu constater chez un grand nombre de malades soignés à la clinique, presque toujours l'augmentation de l'urobilinogène dans les urines, et très souvent des pigments biliaires et de l'urobiline.

Parallèlement à ces troubles de la fonction chromogène de la glande hépatique, Lewin a mis en évidence des troubles de la fonction fibrinogénique, qu'il a mesurée à l'aide de la sédimentation globulaire. Dans 31% des cas examinés par Lewin, la sédimentation globulaire était fortement diminuée; et d'après lui, dans beaucoup de cas, la sédimentation globulaire peut dépendre de la teneur du sang en acide cholalique. Les conclusions qu'il en tire sont que l'on se trouve fréquemment en présence d'une atteinte isolée de la fonction chromogène et de la fonction fibrinogénique du foie, et qu'il y a souvent aussi atteinte de l'une et de l'autre fonctions en même temps.

Plus rarement, on peut noter une glycosurie passagère, avec une glycémie notablement augmentée; dans les quelques cas que nous avons observés, elle a rapidement rétrocédé à l'administration de faibles doses d'insuline par voie sous cutanée. Il n'en reste pas moins que voici encore une des fonctions hépatiques, la fonction glycogénique, qui peut être touchée dans les érythrodermies novarsénicales.

En somme, la cellule hépatique nous paraît déficiente dans la multiplicité des fonctions qui lui sont confiées, et nous nous proposons maintenant d'étudier l'une de ces fonctions, la moins connue, et cependant la plus importante dans l'érythrodermie, la fonction antitoxique.

Alors qu'il nous était relativement facile d'analyser les troubles des diverses fonctions déjà étudiées, parce qu'ils sont mis en évidence au moyen de réactions chimiques bien connues, nous ne pouvons nous baser ici sur aucun substratum chi-

mique ou physiologique. Mais le foie, ou plus exactement la cellule hépatique, étant touchée dans son ensemble, la fonction antitoxique, qui doit avoir elle aussi son siège dans la cellule hépatique, nous paraît nécessairement troublée au même chef. Roger (39) a d'ailleurs démontré qu'il y a parallélisme entre l'énergie de l'action antitoxique et la fonction glycogénique. Or nous avons déjà parlé plus haut de la déficience de cette fonction, dans quelques cas d'érythrodermie.

Ce qu'il y d'important pour nous au cours de cette étude, en partant du principe qui semble logique, de l'atteinte quasi constante de la fonction antitoxique du foie, c'est de savoir si ce trouble est primitif ou secondaire.

Primitif, s'il peut être mis directement en rapport avec la toxicité même du produit arsénical; secondaire, au contraire, s'il ne survient que parce que l'élimination cutanée normale ne se fait plus; dans ce dernier cas, la cellule hépatique est altérée secondairement par hyperfonctionnement forcé du foie (Zorn).

L'hypothèse du trouble secondaire de la fonction antitoxique semble la moins bonne; car on se trouve très souvent en présence de cas, où l'atteinte du revêtement cutané est minime, où la fonction de la «glande cutanée» paraît se faire presque normalement, et où, cependant, on peut noter par exemple, un coefficient de Maillard élevé, une glycémie augmentée, un trouble de la fonction chromogène du foie et ceci, chez des sujets apparemment indemnes, avant l'éclosion de la maladie, de toute atteinte de la glande hépatique.

Dans la grande majorité des cas, le foie semble touché primitivement. Est-ce à dire que nous avons à faire à l'action toxique du novarsénobenzol sur la cellule hépatique? Cela ne pourrait s'accorder avec les cas où l'érythrodermie débute après l'administration de très faibles doses de médicament. Il est plus logique de penser qu'il s'agit de sujets ayant un foie sensible, chez lesquels l'apport d'une quantité minime d'arsenic a suffi pour amener une déficience brutale de la cellule hépatique. L'on peut, d'ailleurs, pour étayer cette hypothèse, se reporter de nouveau aux expériences de Lewin, opérant sur des sujets normaux, sans érythrodermie. Les troubles qu'il a décelés: augmentation de la cholalurie sans augmentation des pigments biliaires dans le sang, étant ceux rencontrés dans «l'ictère latent» des auteurs français. Chez ces sujets, déjà prédisposés par une atteinte minime mais contrôlable de la cellule hépatique, il peut arriver qu'un apport brutal d'arsenic, même à faibles doses, puisse provoquer une perturbation profonde de cette cellule, et partant de ses multiples fonctions, au nombre desquelles la fonction antitoxique nous paraît la plus importante.

II. REIN.

Alors que, comme nous venons de le voir, le foie, dans l'érythrodermie novarsénicale, est sinon gravement, du moins sérieusement touché, le rein ne présentera que quelques lésions assez peu importantes.

Cette atteinte rénale se manifestera par deux sortes de phénomènes: d'une part, la présence presque constante d'albumine dans les urines, avec quelquefois des cylindres hyalins et granuleux dans le culot de centrifugation; et d'autre part l'œdème, constant, très intense, la plupart du temps généralisé. Beaucoup d'auteurs nient la présence d'albumine dans les urines des érythrodermiques; or dans un grand nombre de cas traités à la clinique de notre maître, le professeur Pautrier, nous avons constaté une albuminurie notable, dosable avec l'appareil d'Esbach. Il importe de faire remarquer toutefois, que avec un régime et des soins appropriés, cette albuminurie rétrocède rapidement, sans laisser de traces par la suite. Dans quelques cas graves cependant, outre la persistance de l'albumine dans les urines, nous avons pu constater la présence de cylindres hyalins et granuleux, indices d'une atteinte rénale plus prononcée.

L'œdème, par contre, se retrouve constamment, comme nous l'avons indiqué dans l'étude clinique; c'est un œdème mou, dépressible, souvent énorme, s'étendant à tout le corps. Parallèlement existe presque toujours, une oligurie très marquée, le malade n'ayant que 300 à 500 cc. d'urine par jour. Il importe

de bien noter que ces deux symptômes, œdème et oligurie ont une importance capitale, car ils nous indiquent souvent le pronostic de la maladie, l'augmentation du volume des urines et la diminution rapide des œdèmes pouvant être considérées comme les meilleurs signes de l'amélioration et de la guérison prochaines.

Quelle est la pathogénie de cet œdème?

Pour Milian, il s'agit d'une rétention chlorurée; il a pu mettre ce fait en évidence chez une de ses malades; il la mit au régime déchloruré pendant quelques jours, puis lui fit absorber en une fois par la bouche 10 grammes de chlorure de sodium; dans les jours qui suivirent, le chiffre des chlorures resta au-dessous de 0,50%, malgré la théobromine; et sitôt que la diurèse reprit, le taux des chlorures urinaires redevint normal, en même temps que les œdèmes régressaient.

Pour d'autres auteurs, en l'absence de rétention chlorurée, on pourrait penser que les œdèmes ont une origine mécanique; il y aurait chez les malades en poussée d'érythrodermie une paralysie vasomotrice avec vasodilatation considérable. Celle-ci amènerait une transsudation du sérum hors des vaisseaux, d'où la constitution de l'œdème.

III. GLANDE CUTANEE.

On ne doit pas considérer la peau uniquement comme une barrière inerte, un agent de protection mécanique contre les influences externes, mais aussi comme un organe de défense, réagissant aux excitations de l'organisme.

Cet organe de défense, que nous appelons «glande cutanée» est représenté par l'ensemble des fonctions dévolues au revêtement cutané, c'est à dire d'une part l'évaporation, la régulation thermique et l'excrétion par les glandes sudorales, constituant la sécrétion externe de la glande [exophylaxie d'Erich Hoffmann (40)]; et d'autre part, la mise en liberté dans la circulation, sous l'influence de certaines excitations, de substances actives, ayant un rôle dans la protection de l'organisme [ésophylaxie d'Erich Hoffmann (40)].

Après avoir examiné les fonctions des deux glandes de l'organisme qui luttent principalement contre l'intoxication, le foie et le rein, nous allons étudier à quel degré sont atteintes les fonctions de protection externe et interne de la peau touchée au premier chef, dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse.

Voyons tout d'abord l'évaporation: elle est très augmentée chez les malades atteints d'érythrodermie, et ceci par suite, semble-t-il, de la vasodilatation considérable qui existe chez eux. Cette vasodilatation doit être mise sur le compte d'une paralysie vasomotrice passagère, suivant la théorie

de Milian. Ce trouble de l'évaporation entraîne fatalement une perturbation de la régulation thermique. Et en effet, nous voyons ces malades, dont la température, très élevée, oscille entre 38°5 et 40°, se plaindre d'une sensation de froid très intense; ils n'arrivent pas à se réchauffer, malgré l'abondance des couvertures qui les recouvrent.

L'excrétion par les glandes sudorales, de certaines substances va être augmentée dans l'érythrodermie; c'est le cas de l'urée par exemple; on la retrouve dans le suintement des érythrodermiques, en plus grande quantité que normalement, et c'est ce qui explique que le taux d'urée sanguine reste normal, fait en apparence paradoxal, puisque le coefficient d'imperfection uréogénique du foie est très élevé.

Par contre, l'élimination de l'arsenic, qui, chez un sujet normal, se fait principalement par la voie cutanée, paraît être troublée. Certains auteurs [Osborne, Oppenheimer (41)] ont pu mettre en évidence de véritables dépôts d'arsenic dans la peau des érythrodermiques. Nous n'avons pu vérifier ce fait, n'ayant pas trouvé d'arsenic dans la peau de malades atteints d'érythrodermie.

En résumé, la peau, considérée comme organe de protection externe, ou si l'on préfère, l'exophylaxie cutanée, est déficiente dans la plupart de ses fonctions, chez les sujets atteints d'érythrodermie vésiculo-œdémateuse.

Le rôle de la peau, en tant que glande à sécrétion interne, est encore peu connu à l'heure actuelle. Un certain nombre de faits ont été étudiés par divers auteurs: Erich Hoffmann, Memmesheimer (43), Rothmann (44), Jesionek (45), Jena (46), etc...

Mais s'ils nous laissent entrevoir l'importance considérable du revêtement cutané dans la protection de l'organisme, ils ne nous permettent pas cependant d'en tirer de conclusions définitives.

Nous allons, dans ce paragraphe, résumer brièvement les faits les plus importants découverts par les auteurs cités plus haut, afin de pouvoir ensuite examiner les divers troubles du revêtement cutané, considéré comme glande à sécrétion interne chez les malades atteints d'érythrodermie vésiculo-œdémateuse.

La plupart des expériences effectuées, sur l'homme ou sur l'animal, pour mettre en évidence la sécrétion éventuelle de substances par la peau, furent basées sur l'hypothèse suivante, à savoir qu'une excitation électrique, mécanique ou actinique, devait augmenter la formation de ces substances.

Et en effet, certains auteurs, étudiant le comportement de l'épiderme soumis à une série d'excitations, ont vu que les cellules de la couche germinative, présentaient des phénomènes de dégénérescence; mais auparavant, ces cellules excrètent des substances qui ont la propriété d'attirer les leucocytes (E. Hoffmann).

Memmesheimer pense que la réaction de défense mécanique, caractérisée par la triade: rougeur, papule, halo érythémateux, est due à la sécrétion d'une substance de l'ordre de l'histamine (substance H de Lewis).

Rothmann a trouvé qu'après exposition aux rayons ultra-violets, la tyrosine était augmentée dans le sang.

Jena, par hydrolyse de la peau, a mis en évidence un corps, composé d'acides aminés, doué de propriétés antitoxiques; il l'a appelé «détoxine».

On connaît depuis longtemps la formation de corps de défense — anticorps — au niveau de la peau; ceux-ci seraient augmentés après excitation par les rayons ultra-violets.

On sait également, que l'on peut ralentir le développement de microbes, in vitro, par l'adjonction au liquide examiné, d'extraits de peau fraîche.

Enfin, les cellules du système réticulo-endothélial, cutané ou viscéral, dont on connaît les propriétés phagocytaïres et antitoxiques, ont leur action renforcée à la suite d'excitations cutanées.

Tels sont les divers faits, sur lesquels s'est basé Erich Hoffmann pour créer le terme d'ésophylaxie, c'est-à-dire protection de l'organisme à l'aide de substances sécrétées par la peau.

Pouvons-nous retrouver dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse, des faits cadrant avec les expériences de ces divers auteurs? Existe-t-il dans cette maladie un trouble de l'ésophylaxie cutanée?

Il nous est permis de penser que le rôle de protection de la peau, très gravement atteinte, et touchée en premier lieu dans l'érythrodermie, doit être de ce fait, sinon aboli, du moins considérablement diminué. Et nous allons essayer d'étayer cette hypothèse, en nous aidant des expériences que nous avons citées au début de ce paragraphe.

L'érythrodermique, nous l'avons vu, est un malade chez lequel l'élimination des produits toxiques se fait mal; nous avons montré que la fonction antitoxique du foie était gravement compromise. Or, si chez l'individu dont la fonction hépatique

est déficiente, la peau doit vraisemblablement suppléer cette fonction, il ne peut en être de même ici, puisque le revêtement cutané est le siège de lésions graves, et qui constituent même, en apparence, toute la maladie.

La plupart des expériences que nous avons citées, ont mis en évidence dans la peau, soit la sécrétion de corps doués de propriétés antitoxiques, comme la détoxine de Jena; soit de produits de l'ordre de l'histamine, jouant un rôle dans la défense mécanique de la peau; soit de substances ayant la propriété d'attirer les leucocytes, et par ceux-ci, aidant l'organisme dans la lutte contre l'infection et l'intoxication.

Bien que n'ayant pas recherché personnellement la diminution de la fonction antitoxique cutanée, nous pensons cependant qu'il doive en être ainsi. En effet, si la cellule hépatique chargée principalement de la fonction antitoxique de l'organisme, est déficiente, à plus forte raison doit l'être la cellule épidermique qui partagerait ce rôle avec elle.

Nous avons déjà parlé, dans l'étude clinique, des nombreuses complications qui surviennent au cours de la maladie, au niveau du revêtement cutané: escarres, abcès, phlegmons, etc... Il serait bien anormal de penser que la peau, qui ne peut se défendre localement, aille au même moment apporter à l'organisme l'aide des substances douées de propriétés antitoxiques qu'elle sécrète.

Plus facilement vérifiable est, semble-t-il, l'absence de formation de corps de défense, ou anticorps, au niveau de la peau dans les érythrodermies. Nous verrons plus loin, que lorsqu'on cherche à déceler, soit pendant la maladie, soit immédia-

tement après celle-ci, à l'aide des intradermoréactions, une sensibilité particulière au novarsénobenzol, on n'obtient jamais de résultats positifs à cette période. Cette phase d'anergie tissulaire, ne pourrait-elle pas être due à une déficience passagère de la glande cutanée?

Evidemment, tout ce que nous avançons est pure hypothèse; mais s'il est vrai qu'un rôle est dévolu à la peau, dans la défense de l'organisme, il nous semble logique de penser que cette fonction du revêtement cutané est passagèrement très diminuée pour ne pas dire abolie.

En résumé, dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse novarsénicale, la peau est le siège de deux phénomènes, en apparence contradictoires: d'une part très déficiente, soit qu'on la considère comme organe de défense mécanique (troubles de la régulation thermique, et de l'élimination arsenicale); soit comme glande à sécrétion interne (trouble de la fonction antitoxique); et d'autre part, c'est par son intermédiaire, que sera éliminé de l'organisme, l'excès d'urée formé par la glande hépatique.

RECHERCHE DE LA SENSIBILISATION.

L'érythrodermie novarsénicale est, nous le savons, une affection qui laisse l'organisme dans un état de sursensibilité à un complexe chimique organo-arsenical, tel que l'on ne pourra plus jamais dans la suite, traiter le malade avec un médicament arsenical, de même composition chimique.

Pour mettre en évidence cette sensibilité particulière, nous avons à notre disposition un certain nombre d'épreuves, les tests cutanés, qui vont faire l'objet de ce paragraphe. Nous étudierons successivement: l'intradermoréaction, l'épidermoréaction, la cutiréaction et la réaction de Praus-nitz et Kustner.

I. L'INTRADERMOREACTION.

Nous avons suivi la méthode préconisée par Garnier (47); elle consiste à injecter dans le derme du sujet 0 cc. 01 d'une solution à 1% du produit examiné. Cette méthode n'est pas douloureuse, ne présente aucun danger pour le malade, et paraît être la plus fidèle de toutes celles qui ont été proposées, pour l'étude de l'érythrodermie arsenicale.

La réaction se produit en général 48 heures après l'injection, parfois avant, plus souvent après, et persiste un certain nombre de jours. Elle consiste en un petit placard érythémateux légèrement

infiltré, dont les dimensions sont celles d'une pièce de 2 francs, de 5 francs, parfois davantage. Sur cette plaque rouge foncé, sont disséminées une série de très fines vésicules; on assiste en somme, suivant l'expression de Milian (48), à l'éclosion d'une «véritable érythrodermie en miniature».

Ces intradermoréactions, correctement effectuées, doivent être positives, lorsqu'on emploie pour les faire, le médicament qui est la cause de l'érythrodermie. Mais en pratique, il en va tout autrement. Pendant un certain laps de temps, qui débute à la période de déclin de l'affection, et dont la durée est variable suivant les sujets examinés, il sera impossible d'obtenir une intradermoréaction positive. Cette phase d'anergie temporaire pourrait peut-être, comme nous l'avons déjà exposé, être mise sur le compte d'une déficience de la glande cutanée, si l'on admet que c'est au niveau de la peau que se forment les anticorps.

En outre il arrive parfois que chez certains sujets, on ne voit jamais l'intradermoréaction donner un résultat positif; nous avons pu vérifier ce fait chez un certain nombre de malades. En éliminant les causes d'erreur possibles dues à une technique déficiente, il est permis de penser que l'on se trouve alors en présence d'une période anergique particulièrement longue; mais ne peut-on invoquer dans ces cas une disposition particulière du sujet, faire jouer un facteur individuel dont nous ignorons la nature? C'est l'explication qui nous paraît la plus vraisemblable.

Recherchant un jour la sensibilité chez un malade qui avait fait une érythrodermie novarsénicale, nous avons pratiqué chez lui deux intra-

dermoréactions, l'une avec une solution à 1% de novarsénobenzol, l'autre avec une solution de sulfarsénol à 1%, la première fut négative constamment, alors que la seconde fut positive d'emblée; et ce malade, cependant, supporta par la suite, un traitement au sulfarsénol.

Chez d'autres malades, au contraire, des intradermoréactions faites avec les deux sels arsenicaux: novarsénobenzol et sulfarsénol, furent toutes deux positives d'emblée.

Chez d'autres enfin, l'intradermoréaction est positive seulement avec le produit qui a causé l'érythrodermie, et l'on peut soumettre ces malades à un traitement arsenical, à condition toutefois, de ne pas employer le produit qui fut à l'origine de la maladie.

Certains auteurs cependant [Frei et Mayer (49)] affirment que quelques malades, après guérison de l'érythrodermie, supportent de nouveau l'ancien produit; mais nous préférons nous abstenir, étant donné la gravité de l'affection, et ne pas essayer de vérifier ce fait.

Ces mêmes auteurs ont fait des intradermoréactions avec des produits de composition plus ou moins proche du novarsénobenzol; ils ont mis en évidence toute une série de faits très intéressants:

dans deux cas, ils ont trouvé une sursensibilité aux divers produits de la série 914, et aux produits plus oxydés que le 914, ainsi qu'à toutes les préparations arsenicales aromatiques, alors que les autres produits ne donnaient aucun résultat;

dans trois cas, ils ont découvert une sursensibilité, non pas à l'arsenic en tant qu'arsenic, mais

à des groupements chimiques contenant de l'arsenic; et ils pensent alors, que ces malades étaient sensibilisés aux produits intermédiaires, la réaction positive étant provoquée par le groupement organique qui caractérise le sel.

Enfin, un auteur, Klauder (50), ayant obtenu après intradermoréaction au 914, un résultat positif chez un malade qui n'avait jamais reçu d'injection de ce sel, refit chez lui une deuxième réaction, qui fut plus nette encore que la première; se basant sur ce fait, il pense que l'érythrodermie pourrait avoir à l'origine, une injection paraveineuse; ce qui nous paraît un peu osé, car le nombre des érythrodermies est certainement moins élevé que le nombre des injections paraveineuses.

L'EPIDERMOREACTION.

Cette méthode consiste à imbiber un petit carré de toile de un centimètre de côté, avec le produit examiné, et à l'appliquer sur un point quelconque du revêtement cutané; on le recouvre d'un imperméable, et on le laisse en place durant 24 heures. A partir de ce moment, on peut lire la réaction, qui peu intense le premier jour, est surtout nette du deuxième au cinquième jour. Nous avons suivi exactement cette technique. Et de même que pour l'étude de l'intradermoréaction, nous avons emplôyé comme antigène, une solution à 1% de novarsénobenzol ou de sulfarsénol.

Lorsque le résultat est positif, on est en présence d'un petit placard érythémateux, épousant exactement les contours du carré de toile imbibé d'antigène. Sur ce placard, qui est en général peu infiltré, on note l'apparition au bout d'un jour ou deux, de fines vésicules; en somme, le résultat est ici du même ordre que celui fourni par l'intradermoréaction.

Pour la majorité des auteurs, [Sezary (51), Mauric (52), Rabeau (53)] l'épidermoréaction est presque constamment positive; parmi les malades que nous avons étudiés, et dont on pourra lire les observations ci-dessous, nous avons au contraire, une proportion égale de résultats positifs et de résultats négatifs.

Et nous pouvons noter ici, ce que nous avons observé dans l'étude de l'intradermoréaction, que dans quelques cas, on obtient des résultats positifs avec une solution de novarsénobenzol et négatifs avec une solution de sulfarsénol.

Nous ne pouvons que formuler les mêmes hypothèses pour ces deux sortes de tests. La sensibilisation serait elle le fait d'un groupement chimique particulier contenant de l'arsenic? Par ailleurs, nous voyons que contrairement à certains auteurs déjà cités ci-dessus, l'épidermoréaction est une méthode moins fidèle et moins sensible que l'intradermoréaction, et que l'on ne peut tirer du fait qu'elle est négative, la conclusion que le malade n'est pas intolérant au sel arsenical incriminé.

Il peut paraître invraisemblable que nous ayons obtenu des résultats négatifs avec une méthode, qui de l'avis de la plupart, serait une des plus précises et des plus fidèles. Théoriquement, il devrait en être ainsi. Nous nous bornons donc ici à enregistrer ce fait, sans vouloir, de par là même, en tirer de conclusions trop absolues.

III. LA CUTIREACTION.

La technique de cette méthode est bien connue; elle consiste à appliquer une goutte de l'antigène étudié, sur un point quelconque du tégument, à la surface duquel on a préalablement fait trois ou quatre scarifications légères, en évitant toutefois de faire saigner. Nous avons ici également employé des solutions à 1% de novarsénobenzol ou de sulfarsénol. Les résultats que nous avons obtenus, nous mettent nettement en désaccord avec la majorité des auteurs. Pour Sezary et Mauric, en particulier, la cùtiréaction serait constamment négative dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse; et ils expliquent ce phénomène, en disant que la cutiréaction est une méthode d'examen de la sensibilité dermique, donc qu'elle doit être négative dans l'érythrodermie, intolérance d'origine épidermique.

Cette explication ne nous semble pas tout à fait conforme aux faits. Il semble bien que la scarification légère que représente la cutiréaction, nous permette d'étudier les réactions de l'épiderme au même titre que l'intradermoréaction; l'éraillure produite sur la peau par le scarificateur n'est pas si profonde, qu'elle nous mène d'emblée sur le derme, et quand cela serait, il n'en reste pas moins que l'épiderme est lésé au passage, et doit, par le fait même, être à même répondre d'une manière

positive, lorsqu'on dépose à sa surface, une goutte de l'antigène examiné. Et d'ailleurs, les résultats que nous avons obtenus sont de même ordre que ceux obtenus dans l'intradermo et l'épidermoréaction. Il s'agit ici encore, d'un petit placard érythémateux, dont les dimensions varient de la pièce de 50 centimes à la pièce de 1 franc, peu infiltré, et recouvert de vésicules. (fig...) Nous n'avons donc pas ici la papule urticarienne, type de la réaction dermique, mais bien le placard érythémato-vésiculeux, type de la réaction épidermique.

Parmi les malades que nous avons examinés, nous avons obtenu, comme pour l'épidermoréaction, une proportion égale de résultats positifs et négatifs.

IV. LA REACTION DE PRAUSSNITZ ET KUSTNER.

Elle consiste à faire une intradermoréaction avec une solution de novarsénobenzol à 1%, à l'endroit précis où 24 heures auparavant on a injecté dans le derme, une goutte du sérum d'un malade ayant eu une érythrodermie. La lecture de la réaction se fait une demi-heure, une heure, et une heure et demie, après l'injection de la solution de 914.

Pour éliminer toute cause d'erreur, nous avons fait, outre l'injection de novarsénobenzol au point précis ayant reçu la veille une goutte de sérum, une autre injection, également intradermique, de la même solution arsenicale, mais en un autre point du corps, non préparé. En outre, nous avons toujours injecté le sérum d'un même malade ayant eu une érythrodermie, à plusieurs sujets témoins (deux ou même trois suivant les cas), et dans plusieurs cas, un témoin nous a servi pour l'étude de plusieurs sérums.

Tous les auteurs sont d'accord, pour affirmer que cette réaction de Praussnitz et Kustner est toujours négative. Et ils arguent du fait que l'antigène employé, est un cristalloïde, et que seul un antigène protéique peut donner un résultat positif, le cas échéant.

Les résultats que nous avons obtenus, après avoir suivi exactement la méthode décrite ci-dessus, ne concordent pas avec cette affirmation. Nous

avons obtenu des résultats très troublants. Nous avons vu, en effet, les sérums de cinq malades nous donner un résultat positif avec certains témoins, et négatifs avec d'autres. Un seul cas sur cinq fut positif quel que fut le témoin utilisé. Tous les autres nous donnèrent une réponse positive pour un témoin, et négative pour le ou les autres, comme le montrent les observations décrites ci-dessous. Nous insistons sur le fait, que chez les sujets qui nous donnaient une réponse positive, l'intradermoréaction faite avec une solution de 914, sur un point du corps non préparé, était négative.

Que conclure de ces résultats positifs? Faut-il y voir une preuve en faveur de la transmission de la sensibilité? ou bien au contraire, les résultats positifs obtenus, sont-ils le fait du sujet témoin, et non de la nature du sérum injecté. Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne voulons pas conclure, et nous penchons plutôt vers cette seconde hypothèse, qui nous paraît plus exacte.

Mais ce que nous tenions à faire remarquer, c'est que l'on peut avoir une épreuve de Prausnitz et Kustner positive dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse.

OBSERVATIONS.

1re OBSERVATION: W... Cath...

Erythrodermie vésiculo-œdémateuse survenue en mai 1929, après dix injections d'acetylarsan.

Tests pratiqués le 15 décembre 1936 avec une solution à 1% de sulfarsénol.

Première lecture trois jours après:

L'intradermoréaction au novar, se présente sous l'aspect d'un placard érythémateux rouge rosé, ayant les dimensions d'une pièce de cinq francs, à bords irréguliers; sa surface est couverte d'un semis de fines vésicules, dont les plus grosses ont les dimensions d'une tête d'épingle blanche. A la palpation ce placard donne une sensation de chaleur appréciable, mais il n'est pas infiltré; la malade accuse à ce niveau une légère sensation de cuisson.

L'intradermoréaction au sulfar, faite sur l'autre bras, présente un aspect identique; mais sa dimension est de l'ordre d'une pièce de deux francs.

L'épidermoréaction nous montre un semis de petites ponctuations érythémateuses ayant les dimensions d'une tête d'épingle, et surmontées d'une fine vésicule. Elles occupent exactement la place du petit carré de toile, qui a servi à faire la réaction. Il n'y a pas de différence, cette fois, entre le résultat fourni par les solutions de novar et de sulfar. La cutiréaction au novar (fig....) est constituée par un petit placard érythémato-vésiculeux, non infiltré,

Cuti réaction au novar à 1 %

Intradermo réaction au novar à 1 %

ayant les dimensions d'une pièce de un franc, et présentant morphologiquement le même aspect que l'intradermoréaction. La cutiréaction au sulfar est identique.

Deuxième lecture six jours après:

au niveau de l'intradermoréaction, les lésions se sont étendues; elles se présentent sous l'aspect d'un vaste placard érythémateux, occupant le tiers inférieur de la face antéro-interne du bras, et descendant sur l'avant-bras, le long de la région cubitale, trois travers de doigt en dessous de l'articulation du coude. Ce placard est constitué par des lésions d'aspect différent: au centre se trouve une zone ayant cinq centimètres de diamètre environ, présentant le même aspect que lors de la première lecture, mais avec une infiltration surajoutée, un œdème très intense; autour de cette zone, on voit un halo pâle, de coloration presque livide, ayant environ deux centimètres d'épaisseur; et enfin, tout autour une vaste nappe érythémateuse, ayant les dimensions décrites ci-dessus. Tout ce placard est chaud, et donne à la malade une sensation très vive de cuisson, de tension douloureuse.

On a ici, réalisé d'une manière typique, ce que Milian a appelé une «véritable érythrodermie en miniature».

L'intradermoréaction au sulfar se présente sous un aspect semblable, mais le placard est moins étendu; les autres tests ne présentent aucun changement.

Trois jours plus tard, l'infiltration, et la rougeur ont disparu; le placard commence à desquamer.

Epreuve de Praussnitz et Kustner: pratiquée chez deux sujets témoins avec le sérum de la malade; nous avons obtenu un résultat positif chez l'un et négatif chez l'autre; chez le témoin qui nous a donné un résultat positif, la réaction se présentait sous l'aspect d'une papule inflammatoire, de coloration rose vif et ayant les dimensions d'une pièce de un franc.

2e OBSERVATION: K... Jeanne.

Erythrodermie survenue au cours d'un traitement arsenical (sulfarsénol) au mois d'août 1935.

Tests étudiés en décembre 1936, avec une solution de novarsénobenzol à 1%.

L'intradermoréaction est positive, et se présente avec le même aspect que chez la malade précédente.

La cutiréaction est également positive.

L'épidermoréaction est faiblement positive.

L'épreuve de Praussnitz et Kustner nous donne dans ce cas également, un résultat positif chez l'un des sujets ayant reçu le sérum et négatif chez l'autre.

3e OBSERVATION: A... Elise.

Erythrodermie grave en 1936 après 3 grammes 75 de Rhodarsan. Tests faits en novembre 1936 avec des solutions à 1% de novar et de sulfar.

Trois jours après, l'intradermoréaction est positive avec le novar et le sulfar;

l'épidermoréaction est faiblement positive avec le novar, franchement positive avec le sulfar;

la cutiréaction est complètement négative;

l'épreuve de Praussnitz et Kustner nous donne cette fois encore, des résultats contradictoires: positive chez l'un des sujets, elle est négative chez l'autre.

4e OBSERVATION: Sch... Alb...

Erythrodermie grave en 1932-33 survenue après 5 gr. 5 de Rhodarsan.

Etude des tests en novembre 1936.

Dans ce cas, toutes les réactions sont fortement positives (intradermo-, épidermo- et cutiréactions) aussi bien avec le novar qu'avec le sulfar;

l'épreuve de Praussnitz et Kustner est positive chez les trois sujets témoins qui ont servi à l'expérience.

5e OBSERVATION: Sch... Marcel.

Erythrodermie grave en 1925 quelques jours après la première cure de Rhodarsan, dont la dose totale fut de 6 gr. 30. Tests pratiqués le 15 décembre 1936.

L'intradermoréaction est positive avec les solutions à 1% de novar et de sulfar;

l'épidermoréaction est négative avec ces deux mêmes solutions; la cutiréaction, au contraire, est franchement positive, pour les deux antigènes employés;

l'épreuve de Praussnitz et Kustner est négative chez l'un des témoins et fortement positive chez l'autre.

6e OBSERVATION: O... Ernest.

Erythrodermie survenue le 25 novembre 1935 après une dose totale de 1 gr. 35 de novarsénobenzol.

Tests faits en décembre 1936.

L'intradermoréaction est positive avec la solution de novar. et négative avec la solution de sulfar.

L'épidermo- et la cutiréaction sont toutes deux négatives (nous n'avons pu faire l'épreuve de P. K. chez ce malade).

7ᵉ OBSERVATION: C... Georges.

Erythrodermie le 20 juillet 1936 après une dose totale de 0 gr. 75 de novarsénobenzol.

Les tests pratiqués en décembre 1936, donc cinq mois après la maladie, furent tous négatifs, aussi bien avec des solutions de novar qu'avec des solutions de sulfar.

8ᵉ OBSERVATION: F... A...

Erythrodermie grave survenue en avril 1936 après un total de 5 gr. 55 de Rhodarsan.

Une intradermoréaction au novar, faite chez le malade un mois après la guérison de l'érythrodermie, est négative.

Le 15 octobre de la même année, les intradermoréactions au novar et au sulfar sont toutes deux positives.

(Nous n'avons pu pratiquer les autres tests chez ce malade.)

9ᵉ OBSERVATION: Sc... E...

Erythrodermie survenue après un total de 3 gr. 30 de Rhodarsan en juin 1936,

Des intradermoréactions répétées, faites dans le mois qui suivit la guérison, furent toutes négatives.

10ᵉ OBSERVATION: F... Aug...

Erythrodermie survenue en février 1936 à la fin de la première cure de Rhodarsan, qui fut de 6 gr. 30.

Tests faits en janvier 1937.

L'intradermoréaction est négative au novar et au sulfar;

l'épidermoréaction est également négative avec les deux antigènes employés;

par contre, la cutiréaction est franchement positive avec les solutions de novar et de sulfar.

L'épreuve de Praussnitz et Kustner est négative chez les deux sujets témoins qui nous ont servi pour la faire.

IVe CHAPITRE.

INTERPRETATION DES FAITS.

PATHOGENIE.

Nous allons étudier dans ce paragraphe, à la lumière des faits que nous venons d'exposer, la pathogénie de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse novarsénicale. Et de ce fait, nous essaierons de prendre position dans le débat qui oppose, d'une part ceux qui attribuent à l'érythrodermie une origine toxique, et d'autre part ceux qui voient en elle la conséquence d'une sensibilisation de l'organisme au médicament injecté.

Au premier abord, le problème semble difficile à résoudre, car nous sommes en présence de phénomènes de plusieurs ordres, relevant, les uns d'une intoxication, d'autres au contraire, mettant en évidence une sursensibilité du sujet.

Aussi allons-nous exposer successivement les faits en faveur de l'une et l'autre théorie, en rappelant à propos de chacun d'eux les expériences faites par divers auteurs et nous même.

FAITS EN FAVEUR DE L'INTOLERANCE.

Nous avons vu dans l'étude clinique, que l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse pouvait survenir indifféremment, à la fin d'une cure, ou au contraire au début de celle-ci, après la deuxième ou même la première injection; certains auteurs ont vu apparaître une érythrodermie après une seule injection de 0 gr. 15 de novarsénobenzol.

De plus, on sait que chez un sujet ayant déjà eu une érythrodermie, une dose de novarsénobenzol si minime soit-elle, suffit à provoquer une rechute de la maladie; mais cette rechute sera généralement moins grave, soit parce qu'elle n'atteindra que certaines parties du revêtement cutané, soit parce qu'elle évoluera plus rapidement et plus facilement vers la guérison.

Il est logique d'admettre que ces phénomènes parlent en faveur d'une intolérance propre au sujet. Tout d'abord, du fait qu'il suffit parfois d'une dose minime d'arsenic pour provoquer l'érythrodermie; l'arsenic est certes, un produit toxique, mais d'après les expériences d'Ehrlich (54), à une dose bien supérieure à celle que nous employons couramment dans le traitement de la syphilis, cette dose étant de plusieurs grammes pour un sujet de poids moyen.

Même lorsque l'érythrodermie survient à la fin, ou longtemps après une cure de novarsénobenzol (deux à trois mois, d'après certains auteurs), on n'atteint de loin pas la dose de médicament qui serait toxique pour l'organisme; à moins d'invoquer une accumulation du produit, mais nous

n'avons pu mettre ce fait en évidence, lors de notre étude histochimique de l'érythrodermie.

L'expérience nous montre d'ailleurs, qu'après le cinquième jour, le novarsénobenzol injecté par voie intra veineuse, est toujours éliminé, et c'est précisément en s'appuyant sur cette constatation, que Milian, dans ses directives de traitement de la syphilis, demande que les injections soient répétées tous les cinq jours, afin de ne pas laisser se créer de période où l'organisme ne soit pas soumis à l'action du médicament.

Il faut donc admettre une prédisposition particulière du sujet, une intolérance, soit absolue (on pourrait dire idiosyncrasique, pour employer la terminologie actuelle) lorsqu'elle se produit après une injection unique de novarsénobenzol, soit acquise, lorsqu'elle se développe après un nombre plus ou moins grand de piqûres. Dans ce dernier cas, on peut véritablement parler de sensibilisation.

De plus, le fait de la reproduction d'une érythrodermie, après une injection, si minime soit-elle, de 914, et le fait que ces récidives sont moins marquées que la première atteinte, plaident plutôt en faveur d'une intolérance que d'une intoxication, comme le fait justement remarquer Sezary.

Nous pouvons noter également, que le nombre des érythrodermies est relativement faible, en comparaison du nombre des injections de novarsénobenzol. Si l'on fait intervenir l'intoxication dans la pathogénie de cette affection, on est obligé d'admettre cependant, qu'il y a chez les sujets considérés, une prédisposition particulière, c'est-à-dire une intolérance [Sezary (55)].

A ces faits viennent s'ajouter les résultats qui nous sont fournis par toute la série des tests cutanés, que nous avons étudiés plus haut.

Les intradermoréactions avec une solution à 1% de 914, nous donnent, lorsque nous les faisons dans la période qui suit immédiatement la maladie, une réponse négative; puis, après cette phase d'anergie temporaire, dont la durée varie de trois à onze semaines, les résultats de l'intradermoréaction au novarsénobenzol seront, dans la majorité des cas, positifs. On obtient des résultats analogues, quoique d'une manière moins constante, avec l'épidermoréaction et la cutiréaction; ces réactions, qui lorsqu'elles sont positives, se présentent sous forme de petits placards érythémateux, légèrement infiltrés, recouverts d'une série de fines vésicules, sont les types des réactions d'intolérance, et d'après Sezary, d'une intolérance non pas humorale, mais tissulaire, et plus exactement épidermique. A l'appui de cette théorie, il fait remarquer les faits suivants: tout d'abord, la nature de la réaction à l'antigène injecté dans le derme; on assiste à la formation d'une lésion érythémato-vésiculeuse, type de l'intolérance épidermique, et non pas d'une papule urticarienne, comme dans les intolérances humorales, ou d'une papule inflammatoire, comme dans les intolérances tissulaires dermiques. En outre, il constate que les méthodes d'exploration qui donnent des résultats, sont l'intradermo- et l'épidermoréactions, qui explorent l'épiderme par sa surface (épidermo) et sa profondeur (intradermo). Nous croyons pouvoir y ajouter la cutiréaction, lorsqu'elle répond par la formation d'un placard érythémato-vésiculeux.

Mais certains auteurs voient dans ces faits une preuve en faveur de la nature anaphylactique de l'érythrodermie; ici encore, nous partageons l'avis de Sezary et de Garnier. Cliniquement, il ne semble pas que l'on puisse assimiler à un accident anaphylactique, généralement brutal, rapide, l'érythrodermie, maladie à évolution relativement lente, progressive. De plus, les réactions cutanées expérimentales qui font la preuve d'une anaphylaxie, seraient négatives dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse. Ainsi la transmission de l'anaphylaxie passive à l'homme (réaction de Praussnitz et Kustner) et à l'animal; quelques résultats positifs ont été publiés pour cette dernière [Gate (56), (57), Flandin (58)], et nous-même avons obtenu des résultats positifs avec la réaction de Praussnitz et Kustner; mais l'accord est loin d'être fait sur la valeur de cette réaction, pour le diagnostic des états d'intolérance. Aussi, vaut-il mieux ne pas en tenir compte, d'autant plus que, en ce qui nous intéresse, on opère avec un antigène cristalloïde, non protéique. De plus, dans les réactions d'ordre anaphylactique, la cutiréaction donne lieu à la formation d'une papule urticarienne, l'intradermoréaction est positive, alors que l'épidermoréaction est négative. Dans l'érythrodermie, nous l'avons vu, la cutiréaction donne lieu à la formation d'un placard érythémato-vésiculeux, et les deux autres réactions donnent également un résultat positif, de même nature.

Tous les faits semblent donc concorder, et il semble bien que suivant l'opinion de Sezary, l'érythrodermie soit le fait d'une intolérance, en précisant sa nature, non pas humorale, mais tissulaire, et plus précisément épidermique.

L'ERYTHRODERMIE EST-ELLE DE NATURE TOXIQUE?

Cette théorie est soutenue, en particulier, par Milian et Garnier. Pour eux, et pour divers autres auteurs, l'érythrodermie, «crise nitritoïde chronique, est un phénomène d'ordre toxique, dépendant d'altérations du sympathique». Il y aurait à l'origine une véritable paralysie du sympathique amenant une vasodilatation chronique, d'où exsudation de sérosité, œdème et vésicules. Cette lésion du sympathique peut être, soit préexistante et aggravée par le 914 (maladie de Basedow par exemple), soit due à la syphilis ou au médicament, le novarsénobenzol étant un poison du sympathique.

On peut faire remarquer que chez certains sujets, atteints de troubles sympathiques graves, aigus ou chroniques, on ne voit jamais de lésion cutanée vésiculo-œdémateuse.

Parmi les malades que nous avons observés dans le service de notre Maître, le professeur Pautrier, aucun n'était, semble-t-il, atteint d'une lésion apparente préexistante du sympathique. Quant à la toxicité du 914 pour ce système, nous ne la nions pas; mais nous nous bornons à répéter que, les doses où nous l'employons, sont très éloignées des doses toxiques.

Certes, il existe des troubles vasomoteurs dans l'érythrodermie; mais au lieu de voir en eux la cause de cette affection, nous pensons plutôt qu'ils en sont la conséquence, ou plus exactement les phénomènes d'accompagnement, et qu'ils doivent

être mis sur le compte de l'atteinte quasi totale de la glande cutanée.

Mais en faveur de la nature toxique de l'érythrodermie on pourrait invoquer, avec plus de raison semble-t-il, l'atteinte profonde de certains organes.

Nous avons étudié, en effet, au début de ce chapitre sur la pathogénie de l'érythrodermie, l'importance des lésions des glandes hépatique et rénale; nous avons montré tout d'abord que la plupart des fonctions de la cellule hépatique étaient sinon abolies, du moins considérablement diminuées: nous avons noté des troubles des fonctions uréogénique, chromogène, glycogénique, antitoxique, etc... De même, la présence d'albumine dans les urines, l'oligurie, l'œdème, montrent une atteinte appréciable du parenchyme rénal.

Ces troubles peuvent-ils être mis en rapport avec la toxicité même du produit arsenical? Une fois encore ceci ne peut s'accorder avec les cas où l'érythrodermie débute après l'administration de faibles doses de médicament. Il est plus logique de penser que, chez certains sujets, un apport même minime d'arsenic a suffi pour amener une déficience brutale de la cellule hépatique. Nous revenons donc à l'hypothèse d'une sensibilité particulière, préexistante. Nous aboutissons ici encore à l'intolérance. Rappelons en outre que cette lésion minime et préexistante de la cellule hépatique a été mise en évidence par Lewin, chez des sujets normaux, sans érythrodermie.

En outre, il nous faut mentionner les faits, minutieusement décrits par Tzanck, d'intolérance hépatique ou rénale survenant lors d'un traitement

antisyphilitique ou même longtemps après celui-ci: pour Tzanck, un ictère ou une néphrite survenant au cours d'une érythrodermie, ne seraient que la manifestation viscérale d'une intolérance au médicament injecté.

Cette conception ne laisse pas d'être séduisante; en outre elle cadre nettement avec la théorie que nous soutenons: les phénomènes d'apparence toxique, hépatiques ou rénaux, survenant au cours de l'érythrodermie, ne seraient en réalité que la traduction d'une intolérance de ces viscères, intolérance survenant même en l'absence de toute lésion préexistante. Cette intolérance viscérale ne se verrait d'ailleurs pas seulement dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse, mais aussi en dehors d'elle, isolément, chez certains sujets soumis à un traitement arsenical.

Nous pouvons donc penser que les faits observés par Lewin d'une part, et par Tzanck de l'autre, sont de même nature, ce que Tzanck qualifie intolérance n'étant que la lésion minime et préexistante de la cellule hépatique vue par Lewin.

Peut-on également donner une origine toxique aux divers troubles de la glande cutanée, considérée comme glande à sécrétions externe et interne?

Cette déficience de la glande cutanée nous paraît, elle aussi, secondaire; d'ailleurs, l'atteinte du revêtement cutané constituant l'essentiel de la maladie, rechercher si cette atteinte est d'origine toxique, c'est poser le problème de la pathogénie de l'érythrodermie.

Il nous reste donc à répondre à cette question, savoir quelle est l'origine de l'érythrodermie: intolérance ou intoxication?

CONCLUSION:

L'ERYTHRODERMIE VESICULO-ŒDEMATEUSE EST UNE INTOLERANCE.

Nous ne faisons que résumer ici l'opinion toujours soutenue par notre Maître, le professeur Pautrier, qui voit dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse novarsénicale une intolérance d'origine tissulaire, épidermique; cette opinion, vérifiée par les faits, est d'ailleurs, nous l'avons vu, celle de Sezary, Mauric, Tzanck etc...

Quant aux divers symptômes, qui mettent en évidence une intoxication profonde de l'organisme, nous voyons en eux une conséquence de l'érythrodermie, et non sa cause véritable. Lorsqu'on observe une érythrodermie à son début, alors que le revêtement cutané n'est pas encore complètement atteint, il est rare que l'on puisse mettre en évidence des symptômes nets d'intoxication. Et si une thérapeutique active est instituée, la maladie aura une évolution plus bénigne; tout se passera finalement, comme si l'on avait à faire à un simple eczéma généralisé. Au contraire, lorsque le malade ne vient consulter qu'à la période d'état de son affection, on peut constater l'atteinte grave de l'organisme; est-ce à dire que, dans le premier cas, la peau seule était touchée? nous ne le pensons pas, car même au début, on peut constater la présence de l'œdème, parfois de l'albuminurie, une urobilinogénurie augmentée, un coefficient de Maillard élevé, etc...

Il est permis de supposer que la gravité de l'affection est en raison directe de l'intensité de l'atteinte de la glande cutanée. La glande cutanée possède, comme l'ont mis en évidence divers auteurs: Hoffmann, Jena, Rothmann, une fonction antitoxique très importante. Lorsque, par suite de l'envahissement très rapide de la totalité du tégument, cette fonction vient à être déficiente, abolie peut-être, il en résulte pour les autres glandes de l'organisme, un surcroît de travail, un hyperfonctionnement qui ne tardera pas à faire place à une insuffisance.

Le foie, le rein, qui peuvent suffire, chez un sujet normal, à la désintoxication de l'organisme, seront d'une part débordés, s'il est permis de s'exprimer ainsi, et d'autre part atteints, comme tout l'organisme, par suite de l'absence de la fonction protectrice de la peau. Ces organes seront donc lésés secondairement, et l'intoxication de l'organisme se manifestera à nos yeux par leur déficience apparente, mais qui n'est, nous le pensons, que secondaire à l'atteinte brutale et massive de la glande cutanée.

La théorie que nous soutenons est donc basée sur une intolérance primitive, se manifestant par une lésion épidermique érythémato-vésiculeuse, du type de l'eczéma. Mais elle survient si brutalement, et envahit le revêtement cutané avec une rapidité telle, que l'on a une véritable sidération de la glande cutanée, entraînant à sa suite la déficience des autres glandes, chargées de la désintoxication de l'organisme. Les phénomènes d'intoxication ne s'observent en effet que très rarement, chez les sujets atteints d'une érythrodermie partielle, non

généralisée; c'est, nous semble-t-il, parce que, dans ces cas, les régions de peau saine suffisent à protéger l'organisme, et permettent aux glandes douées de propriétés antitoxiques, de fonctionner normalement.

Nous pouvons donc logiquement faire abstraction de ces manifestations d'ordre toxique, puisqu'elles ne surviennent que secondairement, et que dans certains cas d'érythrodermie non généralisée, elles peuvent faire défaut.

Et nous retenons en faveur de l'intolérance les faits suivants:

l'érythrodermie peut survenir après une dose minime d'arsenic;

les doses de médicament employées sont toujours très éloignées de la dose toxique, et il n'y a pas accumulation du produit injecté dans la peau;

la maladie laisse le sujet dans un état de sensibilisation à l'arsenic, tel que, par la suite, il ne supportera plus ce même produit, quelle que soit la dose utilisée; cet état de sensibilisation nous est prouvé par la réponse positive des divers tests cutanés: intradermoréaction, épidermoréaction, cutiréaction; mais, rappelons ici, ce que nous avons déjà écrit dans l'étude des tests cutanés: il arrive que certains sujets, ayant fait une érythrodermie à la suite d'injections d'un produit arsenical déterminé, supportent par la suite un produit arsenical de constitution chimique différente; dans ce cas, on aura la plupart du temps une intradermoréaction positive avec le produit ayant provoqué l'érythrodermie, et négative avec celui qui sera toléré par la suite;

pour être plus précis nous soutenons que cette intolérance est tissulaire, épidermique, en nous basant sur la réponse fournie par les réactions citées ci-dessus. Ces réactions qui examinent l'épiderme par sa surface et sa profondeur, se présentent sous l'aspect de petits placards érythémato-vésiculeux, non infiltrés, dans lesquels seul l'épiderme semble réagir.

Ve CHAPITRE.

TRAITEMENT.

Avant d'aborder cette étude, il nous paraît capital d'insister encore une fois sur la nécessité d'intervenir aussitôt que possible, dès l'apparition des symptômes d'alarme, car ainsi nous pourrons, sinon enrayer l'érythrodermie, du moins en limiter l'extension et la gravité. En outre, il importe d'employer dès le début une thérapeutique énergique, intensive. Car il ne faut pas oublier, que s'il est des cas où en quelques jours l'affection est généralisée, a déjà atteint la période d'état, il en est d'autres, où la période d'envahissement sera très longue, et où l'érythrodermie, évoluant lentement, prendra pendant plusieurs jours, une allure bénigne. Même dans ce dernier cas, notre intervention devra être énergique et on aura ainsi, bien souvent, la possibilité d'écourter la durée de la maladie et d'en améliorer le pronostic.

Nous allons étudier successivement les thérapeutiques locale, générale et spécifique, en nous

basant principalement sur les nombreuses observations faites dans le service de notre Maître, le professeur Pautrier.

La thérapeutique locale devra principalement avoir pour but d'éviter l'infection de la peau. Nous savons en effet, quelle est la fragilité de ces malades, et combien facilement ils font des complications infectieuses au niveau du revêtement cutané.

Pour cela, les bains fréquents, légèrement antiseptiques (par addition de permanganate de potasse par exemple), les badigeons avec une solution de nitrate d'argent à 1 ou 2%, suivis de l'application d'une crême à l'eau de chaux, le poudrage abondant au talc, nous ont donné constamment de bons résultats.

Dans certains cas, malgré les soins, apparaissent de petites escarres, notamment aux points de décubitus; des pansements au vin aromatique, puis au baume du Pérou, suffisent, en général, à leur cicatrisation.

Pour lutter contre l'hyperthermie, contre les défaillances cardiaques fréquentes chez ces malades, les thérapeutiques usuelles devront être employées.

De plus, en tenant compte des œdèmes, de la forte rétention chlorurée, de la présence fréquente d'albumine dans les urines, il est nécessaire de mettre ces malades au régime déchloruré, en même temps que l'on administre les diurétiques, soit simplement en donnant comme boisson des tisanes de queues de cerises, additionnées de lactose, soit en s'adressant à des médicaments tels que la théobromine, la diurétine, à raison de deux à trois cachets de 0 gr. 50 par jour.

Mais dans bien des cas, cette thérapeutique se révèlera inopérante; le débit urinaire reste minime, les œdèmes augmentent, l'eczématisation du revêtement cutané s'accentue, l'état général est mauvais, la température élevée.

Aussi préférons-nous, quel que soit le degré de gravité que présentent nos malades atteints d'érythrodermie, les soumettre, dès l'apparition des premiers symptômes à une thérapeutique qui, dans la majorité des cas, nous a donné de bons résultats, et qui représente pour ainsi dire, le traitement spécifique de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse novarsénicale.

Ravaut (64), le premier, en 1920, eut l'idée de faire absorber de l'hyposulfite de soude à trois malades atteints d'érythrodermie. Il pensait que les accidents du novarsénobenzol pouvaient être dus à une oxydation du produit, et il essaya l'action de certains corps, susceptibles d'empêcher ou de neutraliser ces oxydations, entre autres l'hyposulfite de soude. Il employa ce produit à des doses massives (dans un cas, il fit chaque jour une injection de 8 grammes d'hyposulfite intra-veineux), et obtint des guérisons très rapides.

Depuis lors, cette thérapeutique s'est généralisée, et nous employons l'hyposulfite de soude dans tous les cas d'érythrodermie, comme médicament de choix, parfois même comme unique remède.

L'hyposulfite peut se donner soit par la bouche, soit en injections intraveineuses ou intramusculaires; de toute façon, il nous paraît nécessaire de l'employer à hautes doses. Toutes les fois que les injections intraveineuses sont possibles, c'est à cette voie de pénétration que nous avons recours; nous

utilisons une solution à 20%, et nous injectons, matin et soir, chaque fois dix ou vingt centimètre-cubes de cette solution, soit par jour un total de quatre à huit grammes d'hyposulfite. Les injections intramusculaires semblent donner des résultats identiques, mais il importe alors, plus que lorsqu'on a recours à la voie intra-veineuse, d'avoir à sa disposition des solutions rigoureusement stériles, étant donné, comme nous l'avons déjà répété, le peu de résistance de ces malades vis-à-vis de l'infection. Enfin, nous y associons presque toujours l'absorption d'hyposulfite par la bouche, à la dose de deux à six grammes par jour, prise en plusieurs fois.

Cette médication, toujours bien tolérée, ne donne lieu à aucun accident susceptible d'en faire restreindre l'usage. Mais comment l'hyposulfite agit-il dans l'organisme? Les hypothèses formulées à ce sujet sont nombreuses.

Nous avons vu que Ravaut essaya ce médicament en premier lieu, dans le but de combattre une oxydation présumée du 914; mais il ne nous semble pas que l'hyposulfite agisse dans l'organisme par ses propriétés réductrices; il faudrait alors supposer, que le produit injecté était oxydé; or, l'on sait que le 914 oxydé est toxique, et nous avons montré que l'érythrodermie est une intolérance et non une intoxication. Si l'on soutient la théorie de l'intolérance, il est plus logique de penser, avec Ravaut, que l'hyposulfite de soude agit comme désensibilisant de l'organisme. Les travaux de A. Lumière (59) ont montré que l'hyposulfite de soude empêche la floculation du sérum, protège contre les chocs anaphylactiques, et guérit les

phénomèmes anaphylactiques déjà déclanchés, combat enfin l'instabilité humorale; mais nous avons également essayé de démontrer que l'érythrodermie n'est pas une intolérance humorale.

Il semble donc difficile d'attribuer à l'hyposulfite, possédant des propriétés antianaphylactiques et des propriétés humorales, une action désensibilisante, dans une maladie dont l'origine est une intolérance tissulaire épidermique. Il nous semble plus logique de penser, que l'hyposulfite agit par ses propriétés diurétiques et cholagogues [Kabelick (60)]. Nous savons combien les fonctions hépatiques et rénales sont touchées dans l'érythrodermie. Or, dans la majorité des cas que nous avons observés, un des premiers effets de l'hyposulfite a été constamment le rétablissement rapide d'une diurèse normale. En outre, l'hyposulfite, par le soufre qu'il contient, a une action bien connue sur la cellule hépatique, se manifestant à nos yeux par une augmentation de la sécrétion biliaire. Cette sécrétion n'est, apparemment du moins, que peu touchée dans l'érythrodermie. N'est-il pas permis cependant de supposer, que ce produit n'agit pas seulement sur la fonction biliaire de la cellule hépatique, mais encore sur ses diverses autres fonctions, et en particulier sur cette fonction antitoxique, si peu connue, et dont l'importance cependant, est capitale dans le cas qui nous occupe. A ce propos, Binet (65) a mis en évidence, sous l'influence de l'hyposulfite, l'augmentation du glutathion hépatique, corps qui joue un rôle considérable dans la défense contre les intoxications.

L'hyposulfite agit donc, d'une part par ses propriétés diurétiques en faisant disparaître les

œdèmes, et d'autre part par ses propriétés sur la cellule hépatique, il aurait une action sur l'intoxication développée secondairement au cours de l'érythrodermie.

Enfin, certains auteurs: Osborne (41), Oppenheimer (42), pensent que l'hyposulfite agit en tant que dissolvant de l'arsenic. Cette propriété existe réellement; mais comment se manifesterait-elle dans l'érythrodermie, si l'on ne retrouve pas dans la peau des érythrodermiques, de dépôts d'arsenic?

On a proposé, pour le traitement des érythrodermies vésiculo-œdémateuses, les extraits de foie. Ceux-ci s'administrent par voie buccale ou par voie intramusculaire. Cette thérapeutique a été employée, pour la première fois, par Pinard et Corbillon (26); nous l'avons essayée dans deux cas avec de bons résultats.

Quelle est l'action des extraits de foie? Il semble bien qu'ils agissent tout simplement par substitution, en venant en aide à la fonction hépatique déficiente.

Cependant, nous pensons que les extraits de foie ne peuvent à eux seuls dans beaucoup de cas, constituer la seule thérapeutique des érythrodermies, et que l'on doit surtout les employer comme médication adjuvante, notamment dans les cas très rares qui réagissent mal ou lentement à la thérapeutique par l'hyposulfite.

Il nous est arrivé d'avoir des malades, dont l'état, malgré tous les traitements employés, empirait de jour en jour; la diurèse était inférieure à 500 cc. par jour; l'état général très mauvais: la température se trouvant aux environs de 39°5 sans rémission depuis une semaine; le pouls rapide,

filiforme; en même temps, des lésions d'infection: abcès, idrosadénites, se développaient rapidement, sur un épiderme suintant, impétiginisé. Nous avons alors essayé des transfusions de sang citraté à 10%; le volume du sang transfusé était de 250 à 300 cc. Dans trois cas observés, après un choc passager, mais violent, la température revint en deux jours à la normale, le volume des urines doubla en deux jours, et la diurèse persista par la suite à un taux normal. L'un de ces malades, malheureusement, succomba des suites d'un phlegmon du bras; l'autre par contre s'améliora et guérit rapidement. Etant donné ce fait, nous avons essayé de faire d'emblée une transfusion dans un cas d'érythrodermie généralisée: l'évolution vers la guérison se fit en trois semaines.

Par quel mécanisme, la transfusion sanguine agit-elle dans cette affection? Certainement de la même manière que dans la pneumonie des enfants, où on l'emploie couramment; il faudrait alors penser aux propriétés antitoxiques du sang qu'elle apporte. Mais nous avons vu, qu'en plus de ses effets sur la température et l'état général, on pouvait noter le rétablissement rapide de la diurèse. Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, mention d'un fait semblable; et cependant, dans les rares cas où nous avons employé cette thérapeutique, un des résultats les plus immédiats fut l'augmentation considérable du volume des urines, et le maintien du débit urinaire à un taux très voisin de la normale.

CONCLUSIONS.

1° L'érythrodermie vésiculo-œdémateuse novarsénicale est une manifestation de l'intolérance de l'organisme à l'arsenic. Cette intolérance est d'ordre tissulaire épidermique. Et les phénomènes d'intoxication qui viennent compliquer et assombrir le tableau de l'affection, ne surviennent que secondairement, et peuvent être évités, ou du moins très atténués, si une thérapeutique énergique est mise en œuvre dès le début de la maladie.

2° L'étude histologique ne nous a pas permis de mettre en évidence des dépôts d'arsenic dans la peau. Il nous semble donc, que dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse, l'arsenic est éliminé normalement.

3° Le traitement de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse doit être précoce, énergique. Celui qui semble donner les meilleurs résultats, est l'hyposulfite de soude, considéré en tant que diurétique et cholagogue, beaucoup plus que comme désensibilisant.

Vu: Le Président de Thèse:
L. M. PAUTRIER

Vu: le Doyen:
André FORSTER

Vu et permis d'imprimer:

Strasbourg, le 17 avril 1937.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université
J. DRESCH

BIBLIOGRAPHIE.

1. LEREDDE et KUENEMANN. — Les accidents du 606 et leurs causes; statistique de 468 injections intraveineuses. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph. 7 déc. 1911, p. 449.
2. BAYET, DUJARDIN et DESNEUX. — Les neurorécidives après les injections de salvarsan et leur signification. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph., 6 juillet 1911, p. 318.
3. MILIAN. — L'ictère dit du salvarsan. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph., 2 juillet 1914, p. 365.
4. RAVAUT. — A propos de la pathogénie et du traitement des ictères para-arsenicaux. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph., 8 nov. 1928, p. 818.
5. BRAUER. — Zur Kenntnis der Salvarsandermatosen. *Derm. Zeit.* 1912, p. 800.
6. MILIAN. — L'érythème arsenical œdémateux desquamatif. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 12 déc. 1919, p. 1055.
7. BOUTELIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. Thèse. Paris 1920.
8. GARNIER. — Les érythèmes des arsénobenzols. Thèse. Paris 1929.

9. GOLOAY et SILVESTRE. — L'érythrodermie consécutive au traitement arsénobenzolique. Ann. des Mal. Vén. Juin 1921, p. 321.

10. DU BOIS. — Erythrodermie exfoliante généralisée très grave après 5 injections d'éparséno. Rev. Méd. de la Suisse Romande. N° 1. Nov. 1922.

11. SCHIFF. — La génèse des érythèmes post-salvarsaniques. Ann. des Mal. Vén., Mai 1921, p. 257.

12. CUILLERET. — Allergie et accidents chimiothérapiques. Thèse. Lyon 1931.

13. FLANDIN et TZANCK. — Anaphylaxie active aux arsénobenzènes. Comptes Rendus de la Soc. de Biol., 26 nov. 1922.

14. GATÉ, THIERS et CUILLERET. — Les accidents chimiothérapiques de sensibilisation simulant l'intoxication. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph., Lyon, 28 mai 1931, p. 1007.

15. KRIETSCHEWSKI. — La pathogénie des accidents et des morts par le Salvarsan et la façon de neutraliser ses propriétés toxiques. Arch. f. Derm. u. Syph. t. 144. 1923, p. 46.

16. RAVAUT. — Sensibilisation et désensibilisation dans les affections cutanées. Rapport au 2e Congrès des derm. et syph. de langue française, Strasbourg 1923, p. 23, 37.

17. MILIAN. — Erythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenobenzolique. Mort par broncho-pneumonie. Rev. Franç. de Derm. 1929, p. 137.

18. GARNIER. — Les intradermoréactions aux arsénobenzols chez les sujets ayant eu une érythrodermie. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph., 16 janv. 1930, p. 93.

19. SEZARY et MAURIC. — Le rôle de l'allergie cutanée dans la pathogénie de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenicale. Presse Médicale. 1933, N° 6, p. 115.

20. TZANCK. — Erythrodermie arsénobenzolique (intoxication, biotropisme ou intolérance.) Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph., 8 mai 1930, p. 528.

21. DESAUX, BEAUVAIS, LAGRAVE, BOUTELIER et BARBIER. — Importance des troubles hépatiques dans la pathogénie des érythèmes arsénobenzoliques. Presse Médicale, 5 août 1922.

22. LEULIER, GATÉ et LINARD. A propos de l'action des arsénobenzènes sur la cellule hépatique. Modifications révélatrices du coefficient de Maillard. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph., 26 juin 1930, p. 845.

23. ZORN. — Le coefficient de Maillard dans quelques accidents novarsénobenzoliques. Ann. de Derm. et Syph., mai 1935, p. 417.

23a. ZORN. — Le coefficient de Maillard dans les accidents dus au novarsénobenzol. Comptes rendus de la Soc. de Biol., févr. 1935, p. 661.

24. LEWIN. — Zur Frage der toxischen Wirkung des Salvarsans auf die Leber. Arch. f. Derm. u. Syph. t. 153, 1927, p. 200.

25. BARTHÉLÉMY et COHEN. — Ictère avec érythrodermie concommitante dû au 914. Ann. des mal. vén. N° 10, oct. 1929, p. 921.

26. PINARD et CORBILLON. — Erythrodermie arsenicale; guérison rapide par des injections fortes d'extrait hépatique. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph., janv. 1931, p. 32.

27. HUFFSCHMIDT. — Erythrodermie arsenicale traitée par des extraits spléniques. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph., 23 avril 1931, p. 702.

28. 5e Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française. Lyon, 19—21 juillet 1934:
DEKEYSER. — Les accidents au cours des traitements antisyphilitiques, p. 299-350.
MARGAROT. — Les accidents cutanés des traitements antisyphilitiques, p. 351-441.
MILIAN. — Accidents cutanés des traitements antisyphilitiques, p. 463-523.

29. STUHNER. — Die Salvarsanexanthème. Derm. Zeit. t. 34. 1921, p. 304.

30. PUENTE et CORDIVIOLA. — Hypersensibilité aux arsénobenzènes. Bruxelles Médical t. 47, 21 sept. 1930.

31. PAUTRIER et LEVY. — Etude d'un cas d'ictère novarsénical mortel. 2me Congrès des derm. et syph. de langue française. Strasbourg 1923, p. 744.

31a. PAUTRIER, MERKLEN et WOLFF. — Intoxication mortelle par néosalvarsan avec ictère, érythrodermie exfoliante et purpura géant. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph. Strasbourg, 9 mars 1924, p. 60.

32. KERL. — Ausgebreitete Salvarsandermatitiden. Handbuch der Haut- und gesch. Krankheiten, t. 18, p. 615-636.

33. MARCERON. — Etude des variations leucocytaires et hématologiques au cours d'une érythrodermie. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph. 1925, p. 341.

34. NATHAN. — Das Verhalten des Blutbildes bei toxischen Exanthemen nach Quecksilber und Salvarsan, und seine allgemeinpathologische Bedeutung. Arch. f. derm. u. syph., t. 138, 1922, p. 246.

35. GARNIER. — L'érythrodermie arsénobenzolique, Paris médical, 24 déc. 1932, p. 557.

36. PAUTRIER. — Deux cas de lichen plan circiné généralisé à forme érythrodermique. Apparition d'un lichen plan généralisé après néosalvarsan. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph. Strasbourg 1923, p. 67.

36a. — Nouveau cas de lichen plan aigu généralisé, provoqué par le novarsénobenzol chez une syphilitique. Erythrodermie exfoliante développée 48 heures plus tard etc... Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph. Strasbourg 1927, p. 476.

37. HUDELO, KOURILSKY et LAPORTE. — Un cas d'érythème arsénobenzolique ayant simulé à son début le lichen plan. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph. 15 janv. 1925, p. 4.

38. MILIAN. — Accidents arsenicaux toxiques. Nouvelle Pratique Dermatologique. 1936. tome IV, p. 647.

39. ROGER cité par GLEY. — Traité élémentaire de physiologie, p. 638.

40. E. HOFFMANN. — Ueber die nachinnengerichtete Schutz- und Heilkraft der Haut (esophylaxie). Derm. Zeit. t. 59 1930, p. 155.

41. OSBORNE. — Microchemical studies of arsenic in arsenical dermatitis. Arch. of derm. and syph. t. 18, 1928, p. 37.

42. OPPENHEIMER et FAUTL. — Ueber Hauterkrankungen, verursacht durch arsenhaltige Wandfarben. II. Mitteilung. Arch. f. derm. und syph. t. 170, 1934, p. 488.

43. MEMMESHEIMER cité par E. HOFFMANN. loc. cit.

44. ROTHMANN. cité par E. HOFFMANN. loc. cit.

45. JESIONECK. cité par E. HOFFMANN loc. cit.

46. JENA. cité par E. HOFFMANN. loc. cit.

47. GARNIER. — Etude de la sensibilité aux arsenobenzols. Ann. des mal. vén., mai 1932, p. 325.

48. MILIAN et GARNIER. — Intradermoréactions et recherche de l'anaphylaxie au 914. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph., mai 1931, p. 829.

49. FREI et MAYER. — Essai d'une analyse chimique de la sursensibilité cutanée après érythrodermie arsenicale. Arch. f. derm. u. syph. t. 153, 1927, p. 606.

50. KLAUDER. — Hypersensitiveness to local contact with the arsphénaminc, producing chronic eczematoïd dermatitis and asthmatic symptoms. Arch. of. derm. and syph. t. 5, 1922, p. 846.

51. SEZARY et MAURIC. — La pratique des tests cutanés dans les états d'intolérance. Presse médicale 1932, N° 24, p. 465.

52. MAURIC. — Sur quelques aspects des intolérances arsenicales. Revue d'immunologie t. 2, N° 4, juil. 1936, p. 345.

53. RABEAU et UKRAINCZYCK. — De la valeur pratique des tests dans les accidents cutanés survenant au cours des traitements arsenicaux. Bull. de la Soc. Franç de derm. et syph., déc. 1935, p. 1809.

54. EHRLICH. — Abhandlungen über Salvarsan. Munich 1911.

55. SEZARY. — Les réactions cutanées biologiques dans l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenicale. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph. 1932, N° 2, p. 256.

56. GATÉ, THIERS et CUILLERET. — L'allergie dans les accidents cutanés de la chimiothérapie antisyphilitique. 5me Congrès des derm. et syph. de langue française. Lyon, juillet 1934.

57. GATÉ, THIERS, CHARPY et CUILLERET. — Erythrodermie post-arsenobenzolique; sensibilisation au novarsenobenzol; preuves biologiques. Bull. de la Soc. Franç. de derm. et syph., mars 1931, p. 400.

58. FLANDIN et TZANCK. — Anaphylaxie active aux arsénobenzènes. Cptes rendus de la Soc. de Biol. 26 nov. 1922.

59. A. LUMIERE. cité par SLIOSBERG. — L'hyposulfite de soude en thérapeutique. Concours Médical N° 52, déc. 1935.

60. KABELIK. — Emploi thérapeutique méconnu de l'hyposulfite de soude. Presse Médicale 1933, N° 67, p. 1315.

61. OSBORNE. — Microchemical studies of arsenic in arsenical pigmentation and kératoses. Arch. of derm et syph. t. 12, 1925, p. 773.

62. CASTEL. — Recherche sur la détection histochimique de l'arsenic. Revue d'histologie appliquée t. 13, N° 2, févr. 1936, p. 106.

63. BRUNAUER. — Ueber microchemisch histologische nachgewiesenes Arsen bei hyperkeratosis arsenicalis. Derm. Zeit. t. 129, 1921, p. 186.

64. RAVAUT. - L'emploi du cacodylate de soude et de l'hyposulfite de soude. Presse Médicale 1920, N° 7, p. 73.

65. TZANCK. — Complications viscérales de la chimiothérapie. Importance de la dermatologie pour les interpréter. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 18 janv. 1935, p. 107.

66. TZANCK, BENSAUDE et CACHIN. — Hépatites syphilitiques et hépatites médicamenteuses. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 18 janv. 1935, p. 108.

67. TZANCK, CACHIN et BOYER. — Les ictères de la chimiothérapie. Analyse pathogénique. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 15 fév. 1935, p. 242.

68. TZANCK. — Caractères propres à l'intolérance hépatique. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 15 fév. 1935, p. 250.

69. TZANCK, KLOTZ et NEGREANU. — Intolérance rénale à type néphrose lipoïdique survenue 5 semaines après une série de sels bismuthiques. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 12 juin 1936, p. 1000.

AUTEURS CONSULTES.

70. KAGELMANN. — Contribution à l'étude de l'érythrodermie. Arch. f. derm. u. syph. t. 153, 1927, p. 173.

71. SEZARY et MAURIC. — Les réactions cutanées biologiques dans les états d'intolérance. Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1932, N° 3, p. 105.

72. SEZARY et MAURIC. — Les réactions cutanées expérimentales et la pathogénie des états d'intolérance. Presse médicale 1932, N° 51, p. 997.

73. SEZARY et MAURIC. — Hypersensibilité, intolérance, idiosyncrasie, anaphylaxie, allergie. Revue d'immunologie, nov. 1935, N° 2, p. 177.

74. TZANCK. — Intoxication et intolérance. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1930, p. 149.

75. TZANCK. — Caractères propres à l'intolérance hépatique. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1935, p. 250-255.

76. WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Etudes sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie. Presse Médicale, 3 avril 1920, N° 19, p. 181.

77. WIEDMANN. — Sur les troubles du métabolisme du foie dans les accidents arsénobenzoliques. Arch. f. derm. und syph. t. 180, 1935, p. 173.

78. OGIER et KOHN-ABREST. — Traité de chimie toxicologique. Arsenic, p. 495-615.